FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel LHUILLIER de CORDOZE
Interne des Hôpitaux de Paris
Attaché-assistant de physiologie à la Faculté
Né le 6 Mai 1938 à BLÉRÉ (Indre-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le : 1970

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES HÉMOPATHIES MALIGNES

A propos de 50 observations dont 20 anatomo-cliniques

Président : Mr P. CASTAIGNE, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551512_0001

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel LHUILLIER de CORDOZE
Interne des Hôpitaux de Paris
Attaché-assistant de physiologie à la Faculté
Né le 6 Mai 1938 à BLÉRÉ (Indre-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le : 1970

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES HÉMOPATHIES MALIGNES

A propos de 50 observations

dont 20 anatomo-cliniques

Président : Mr P. CASTAIGNE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA FEMME

A MA MERE

A MES ENFANTS

A MA FAMILLE. A MES AMIS

A notre Maître

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE
Professeur de la Chaire de Clinique
des Maladies du Système Nerveux.

Il a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre profonde
et respectueuse gratitude.

Au Professeur J. CAMBIER

Il nous a confié le sujet de cette thèse.
Sa grande expérience neuro-hématologique
nous a sans cesse guidé.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

EXTERNAT

Professeur	J.M. VERNE †
Professeur	A. MEYER
Professeur Agrégé	J. LEREBOULLET
Professeur	R. FAUVERT
Professeur Agrégé	D. MAHOUDEAU
Docteur	R. CLAISSE
Professeur	M. PERRAULT
Professeur	S. de SEZE
Professeur	R. GARCIN

INTERNAT

Docteur	L. ROUQUES
Docteur	M. ALBEAUX-FERNET
Professeur	M. GAULTIER
Professeur	R. HOUDART
Professeur	G. BOUDIN
Professeur	P. CASTAIGNE
Professeur	F. LHERMITTE
Professeur	J. CAMBIER

Au Professeur Agrégé R. ESCOUROLLE

Au Professeur Agrégé H.P. CATHALA

que nous remercions des examens neuro-pathologiques et électrophysiologiques qu'ils ont pratiqués.

Au Docteur B. LECHEVALIER

que nous remercions de l'aide et des conseils qu'il nous a si amicalement donnés.

INTRODUCTION

Les complications neurologiques des hémopathies malignes ont fait l'objet de nombreux travaux. En langue française nous rappellerons ceux de :

- L. ROUQUES,
- J. BERNARD et coll. (leucoses aiguës),
- R. GARCIN et coll., P. MICHON et coll. (dysglobulinémies).

R. LABAUGE et coll. en ont présenté une étude d'ensemble lors de la LXIe session du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française.

Nous présentons 50 observations (dont 20 anatomo-cliniques) d'hémopathies malignes (leucoses aiguës et chroniques, maladies de Hodgkin et autres lymphoréticulopathies malignes, maladies de Kahler et de Waldenström) en excluant les lymphoréticulopathies primitives du système nerveux.

Ces observations, recueillies à la Clinique des Maladies du Système Nerveux (Professeur P. CASTAIGNE), concernent pour la plupart des malades suivis sur le plan hématologique dans le service du Professeur J. BERNARD. Leur mode de sélection particulier n'a pas permis de dégager des données statistiques.

Les problèmes posés par ces complications sont multiples. L'étude des dossiers nous a conduit à essayer d'en présenter une vue d'ensemble s'étendant jusqu'aux confins de la neurologie avec les infections neuroméningées et accordant une place importante aux complications des thérapeutiques telles que les accidents neurologiques de la Vincristine ou les lésions médullaires de la radiothérapie.

Nous exprimons notre vive gratitude

- à Monsieur le Professeur Jean BERNARD qui nous a permis de recueillir les éléments nécessaires à l'observation des malades et à leur devenir;
- à Monsieur le Professeur Paul CASTAIGNE qui nous a permis la réalisation de ce travail;
- à Monsieur le Professeur Jean CAMBIER qui a suivi ces malades tant à la Salpétrière qu'à Saint-Louis et dont la grande expérience neuro-hématologique nous fut irremplaçable.

- CHAPITRE I -

- COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES LEUCOSES AIGUES -

Nous présentons 18 observations de complications neurologiques au cours des leucoses aïgues, dont 6 anatomo-cliniques.

Ces observations sont résumées et présentées dans les tableaux suivants :

- tableau I

  Distribution Générale

- tableau II

  Signes révélateurs

- tableau III et IV

  Complications neurologiques centrales

- tableau V

  Hypertension intra-cranienne

- tableau VI

  Leucémies méningées

- tableau VII et VIII

  Paires craniennes

- tableau IX

  Complications neurologiques périphériques

DISTRIBUTION

TABLEAU I

- "Leucémies méningées"	32 épisodes chez 11 patients (obs. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 12, 15,16,18)
- Système nerveux central * et neuro-hypophyse	28 épisodes chez 14 patients (obs. 3, 4, 5,6, 8, 9, 11,12,13,14,15,16,17,18)
- Système nerveux périphérique **	18 atteintes chez 15 patients (obs. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14; 15, 16, 18)
- Paires crâniennes	27 atteintes chez 9 patients (obs.1, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 15, 16)
- Hémorragies	4 fois (obs. 3, 4, 9, 15)
- Infections	1 (obs. 16)

* Y compris 9 manifestations centrales de la Vincristine

** Y compris 10 manifestations périphériques de la Vincristine.

SIGNES REVELATEURS (y compris les complications thérapeutiques)

TABLEAU II

- P.L. systématique.....	7 fois
- Neuropathie périphérique.....	6 fois (dont 4 neuropathies médicamenteuses)
- Paires craniennes.....	1 fois
- Diabète insipide.....	1 fois
- Crise comitiale.....	1 fois
- Ictus.....	1 fois
- Stupeur, myoclonie, catatonie.....	1 fois

MANIFESTATIONS D'ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL EN DEHORS :
- des comas terminaux
- des méningites blastiques
- des troubles psychiques passagers secondaires aux désordres généraux ou métabloliques.

TABLEAU III

Observation	Type de la leucose	SYMPTOMATOLOGIE	Blastose sanguine	Blastose méningée	Albuminorachie isolée	Altération E.E.G.	Foyer	Altération F.O.	Traitements particuliers	Evolution	Lien avec Vincristine	La Corticothérapie
3	LAL	Céphalées, vomissements, vertiges, syndrome cérébelleux, torticolis douloureux, raideur de la nuque. Crises toniques postérieures par tumeur cérébelleuse leucosique	-	+			+	-	Neuro-chirurgie. Radiothérapie encéphalique Méthotrexate) Cytosine -) IR Arabinoside)	Régression		
		Céphalées, vomissements ++	-	-	+							
4	LAM?	Crise comitiale généralisée	+									
5	LAL	Crise comitiale généralisée	-	+		+		+			+	
		Crise comitiale généralisée	-	+		+					+	
		Etat de mal. HIC										
		Céphalées, vomissements *	-	-		+	-					
6	LAL	Crise temporale	-	+		+					+	
		Crise crurale droite. Hémiplégie droite post-critique, avec gros troubles sensitifs profonds.	-	+		+	-	+		Régression Spontanée	+	

VOIR PAGE SUIVANTE

8	LAL	Crise B.J. droite. Hémiplégie droite post-critique. Etat confusionnel post-critique	-	-	+	+				Régression spontanée (respectiv. 4 et 10 j.)	+	
		Crise B.J. droite. Etat confusionnel post-critique	-	-	-	+	-	-		En 24 H : Régression	+	
9	LAM	Perte de connaissance. Hémorragie méningée Paralysie faciale centrale droite. Aphasie astéréognosie droite, crise comitiale généralisée. HIC.	+	-		+		-		Aggravation		
11	LAL	Crise comitiale généralisée. Etat confusionel post-critique	+	-	+			+			+	
		Agitation maniaque	+	-	+	+						+
12	LAL	Léthargie, catatonie, mutisme,** myoclonies, tétanie	-	-	-	-		-	Psychothérapie	Régression	±	
13	LA histiocytique monocytaire	Crise faciale droite. Incontinence nocturne (post-crise) de 10 j.	+	-	+	±		+			+	
14	LAL	Accès maniaque	+			+						+
15	LAL	Coma	-	±		-	-	-		Résolutif en 10 H.	+	
16	LAL	Hémiparésie gauche. Fourmillements de l'hémiface droite. Perte de connaissance HIC	-	+				+		Spontanément résolutif		
		Hémiplégie droite, signes pyramidaux bilatéraux, grasping droit, moria	-	-	+	+	+	-	Radiothérapie encéphalique B C N U	Inchangée		
17	LAM	Diabète insipide révélateur	-									

VOIR PAGE SUIVANTE

(18	LAM	Coma avec Babinski bilatéral	+		+	+				Régression		)
(		Hémiparésie droite modérée au décours du coma	+		+	+						)

++ Rechute méningée un mois plus tard

* Au décours de la 4e. poussée de blastose méningée

** 5 épisodes similaires (6 en tout)

TABLEAU IV

SYSTEME NERVEUX CENTRAL

(Manifestations cliniques)

	Nombre de fois	PATIENTS
- Hypertension intra-crânienne.....	10	5 (3,5,6,9,16)
- Crises généralisées.....	6	4 (4,5,9,11)
- Crises focalisées.....	5	3 (6,8,13)
- Hémiplégies..... (dont 2 hémiplégies post critiques : obs 6 et 8)	5	5 (6,8,9,16,18)
- Troubles sensitifs profonds.....	2	2 (6,9)
- Aphasie.....	1	1 (9)
- Paralysie faciale centrale.....	1	1 (9)
- Coma.....	2	2 (15,18)
- Agitation maniaque.....	2	2 (11,14)
- Diabète insipide.....	1	1 (17)
- Léthargie, mutisme, catatonie, myoclonies par épisodes	6	1 (12)

HYPERTENSION INTRA-CRANIENNE

ABLEAU V

Observation	SYMPTOMATOLOGIE	PONCTION LOMBAIRE	EVOLUTION
3	Céphalées, vomissements et bientôt syndrome de la fosse postérieure avec signes d'engagement crises toniques postérieures. FO normal Foyer à la γ graphie	Au décours 3e. épisode de blastase méningée	Régression après intervention neuro-chirurgicale
3	Céphalées, vomissements	Albuminorachie isolée (0,92 g/l)	Cf infra
3	Céphalées, vomissements un mois après l'épisode précédent	Blastose méningée (4e. poussée)	Décès 1 mois plus tard après 48 H. de coma vigil Infiltrats et hémorragies à la vérification du cerveau malgré le contrôle apparent de la poussée
5	Céphalées, vomissements	Au décours 4e. blastose méningée	Régression
5	Un an plus tard, et après 2 nouvelles déterminations méningées "H I C" sans précision, terminale		
5	Céphalées, vomissements	Blastose méningée (2e. poussée)	Infiltration du nerf optique et du chiasma, cécité terminale
9	Perte de connaissance H I C Paralysie faciale centrale, aphasie	Hémorragie méningée	Léthale
16	Céphalées, oedème papillaire disjonction des sutures hémiparésie gauche	Blastase méningée (3e. poussée)	
16	Céphalées, vomissements	Blastose méningée (9e. poussée)	
16	Céphalées, vomissements FO normal	Blastose méningée (10e. poussée)	Infiltration hémisphérique frontale en décours.

- LEUCEMIES MENINGEES -

TABLEAU VI

Observ.	Diagnost.	SIGNES REVELATEURS	Eléments /mm3	Albumine N<0,30g/l	Sucre N=0,60 ± 0,20g/l	Date d'apparition	Blastose périph.	F.O.	Signes associés	Traitement	Résultat	MTX intra rachidien systémat.
1	LAL	PL systématique	37	0,60		4 M	+			MTX	+	
2	LS	PL systématique	252	7,40	0,10	2 M	-		Atteinte polyradiculaire au décours	MTX	+	
3	LAL	PL systématique	29	0,45	0,70	25M	-					+
		PL systématique	7600	0,75		28M	-			MTX	+	
		PL systématique	123	0,37			-		Tumeur leucosique cérébelleuse au décours	MTX	±	
		Céphalées, vomissements	65	1,25	0,45	43M	+					
5	LAL	PL systématique	586	0,60	0,66	7M	-			MTX	+	
		PL systématique	134	0,30	0,40	12M	-	Stase papillaire	Crise comitiale de la V.C.R.	MTX	±	+
		PL systématique	434	0,25	0,18	18M	-	Discret oedème		MTX	+	
		PL systématique	296	0,25	0,48	23M	-	Normal	Céphalées, vomissements au décours	MTX	+	
		PL systématique	1282	0,35	0,20	28M	-	Oedèmes, petites hémorragies		MTX	+	
		PL systématique	82	0,45	0,22	30M	-	Normal	Comitialité de la V.C.R.	MTX	?	
6	LAL	PL systématique	10	0,25	0,80	I	+	Hémorragies				

VOIR PAGE SUIVANTE

10		Céphalées, vomissements	31	0,25	1,22	2M	-			MTX	-	
7	LAL	Paralysie nerfs craniens	160	0,90	0,35	10M	-	Normal	Nerfs craniens: III-IV V, VI, VII, dts III, V, VII gauches	MTX	+	
8	LAL	PL systématique	364	0,20	0,55	12M	-					
12	LAL	PL systématique	73	0,35	0,65	10M	-			MTX	+	+
		PL systématique	413			24M	-			?		
		PL systématique	350	1,20	0,50	28M	-		Paralysie faciale	MTX	+	
15	LAL	PL systématique	871	0,45	0,80	7M	+		Neuropathie VCR	MTX	+	
		Coma	9	0,10	0,65	8M	-	Normal	Coma post-crise VCR			
16	LAL	PL systématique	60	0,50	0,80	I	+			MTX	+	
		Paire crânienne	1040	2	0,50	12M	-	Oedème	6e paire	MTX	+	
		Perte de connaissance hémiparésie gauche HIC	1000	0,55	0,45	22M	-	Oedème	HIC Hémiparésie gauche	MTX	+	
		PL systématique	45	0,30	0,60	28M	+		Neuropathie VCR	MTX	+	
		PL systématique	68	0,25	0,50	32M	-			MTX	-	
		PL systématique	71	0,30	0,75	34M	-			MTX	-	
		PL systématique	60	0,25	0,65	37M	-			MTX	±	
		PL systématique	395	0,55		38M	-		Méningite entérocoque	MTX	±	

VOIR PAGE SUIVANTE

		Céphalées, vomissements	410	0,65	0,80	40M	-			MTX	±	
		Céphalées, vomissements	182	0,80	0,45	42M	-	Normal	Hémiplégie droite au décours	MTX	±	
18	LAM	PL systématique	12			I	+					

(LAL : Leucose aiguë lymphoblastique
(LAM : " " myéloblastique
(LS : Leuco-sarcomatose
(MTX : Méthotrexate
(VCR : Vincristine
(I : Initiale
(M : Mois

PAIRES CRANIENNES

TABLEAU VII

Observation	Type	SYMPTOMATOLOGIE	Blastose sang	Blastose Méningée	Albuminorachie isolée	L.C.R. hyperténdu	ETIOLOGIE	EVOLUTION
1	LAL	Névrite optique rétro-bulbaire (amblyopie, scatome central bilatéral	+	-	-	+	Infiltrats	Amélioration par MTX IR malgré l'absence de B.M.
		III.IV.VI gauches VI droit	-	-			Infiltrat	
4	LAM	VII droit					Infiltrat?	Régression spontanée
6	LAL	Cécité OG, amblyopie OD gros chiasma à l'E° gazeuse	-	+			Infiltrats	Amélioration de la vue à droite par radiothérapie chiasmatique
		Cécité bilatérale	-	+ -	+	+	Id.	Aucune amélioration
7	LAL	III, IV, V moteur, VI, VII à droite, III, V moteur, VII à gauche	-	+	+		Infiltrats	Amélioration avec MTX IR
10	LAL	Paralysie faciale	-	-	+		Guillain - Barré	Régression spontanée
11	LAL	Amblyopie	+	-	+		Hémorragie maculaire	
		Hémiparésie larynx gauche	+	-	+		Vincristine	
12	LAL	Amblyopie	-	-	-		Hémorragie maculaire	
		VII gauche	-	+			Infiltrat	Régression par MTXIR
15	LAL	V(fourmillements) VI, VII à droite VI à gauche	-	+ -			Vincristine	
16	LAL	VI gauche	-	+			Infiltrat	Régression(MTXIR)
		V(fourmillements) droit avec hémiparésie gauche et HIC	-	+			Id.	Régression spontanée
		Atrophie optique au cours coma terminal					Id.	

MIX : Méthotrexate - BM : Blastose méningée

PAIRES CRANIENNES

TABLEAU VIII

- VIIe paire	6 fois	chez 5 patients (4,7,10,12,15)
- VIe paire	6 fois	chez 4 patients (1,7,15,16)
- IIe paire	5 fois	chez 5 patients (1,6,11,12,16)
(2 fois amblyopie par hémorragie maculaire (1 fois amblyopie par NORB (1 fois cécité (1 fois atrophie optique		
- Ve paire	4 fois	chez 3 patients (7,15,16)
(V moteur	2 fois	chez 1 patient (7)
(V sensitif	2 fois	chez 2 patients (15,16)
- IIIe paire	3 fois	chez 2 patients (1,7)
- IVe paire	2 fois	chez 2 patients (1,7)
- XIe internne	1 fois	chez 1 patient (11)

MANIFESTATIONS NERVEUSES PERIPHERIQUES

TABLEAU IX

Observation	Diagnostic	SYMPTOMATOLOGIE	Blastase méningée	Albuminorachie	Signes neurogènes à EMG	Ralentissement Vitesse conduct	Bloc neuromusculaire	EVOLUTION	ETIOLOGIE	ANA-PATH
1	LAL	Paraplégie flasque, extensive. Troubles sphinctériens, amyotrophie, aréflexie, hypoesthésie distale non dissociée avec paresthésies	-	+	+			Petite amélioration	Hématome extradural par accident de PL ?	
2		Diminution du rotulien droit		+					Infiltration polyradiculaires	Sequelles de méningite blastique. Qques infiltrations radiculaires
		Déficit moteur asymétrique des M I (loge A E droite, les 2 psoas ; aux M S: releveurs des mains, deltoïde (surtout à gauche) Sciatalgies droites, Lasègue bilatéral, abolition achiléen droit	+					Aggravation		
3	LAL	Neuropathie motrice bilatérale et symétrique des M I, sans troubles sensitifs, avec aréflexie			+			Guérison	Vincristine	
4	LAM ?	Déficit moteur surtout distal des 4 membres, avec paresthésies, aréflexie, amyotrophie, révélatrice. Gros nerfs.	+		+			Aggravation	Infiltration leucosique des nerfs	Infiltration des nerfs
5	LAL	Abolition des achiléens	+		-		+	Réapparition	Vincristine	

VOIR PAGE SUIVANTE

(6	LAL	Neuropathie périphérique bilatérale et symétrique, prédominant aux MI, avec aréflexie sans troubles sensitifs, avec amyotrophie quadricipale.	+		+		+	Stabilisation	Vincristine	
		Sciatalgies L5							?	
(8	LAL	Abolition des réflexes		+				Récupération	Vincristine	
(10	LAL	Polyradiculonévrite, aréflexie, paresthésies et gros troubles sensitifs profonds avec paralysie faciale, discrets signes méningés	-	+	+	+		Amélioration	Syndrome de Guillain-Barré	
(11	LAL	Neuropathie périphérique bilatérale et symétrique prédominant aux MI, hypoesthésie distale, gros troubles sensitifs profonds, aréflexie, XI int. gauche	-	+	..	-	-	? (leucose d'évolution rapidement léthale)	Vincristine	
(12	LAL	Aréflexie achiléenne	-	-	+	-			Vincristine	
(13	LA histio-réticulo-monocytaire	Déficit moteur distal et symétrique des MI, aréflexie des 4 membres, aucun trouble sensitif	-	+	-	-	-	Stabilisation	Vincristine	
		Douleurs fulgurantes des 2 MI								
(14	LAL	Déficit moteur MI prédominant aux racines, symétrique, aréflexie MI, amyotrophie paresthésies importantes sans trouble objectif des sensibilité		-	-			? (leucose d'évolution rapidement léthale)	Vincristine	"processus neuropathique à forte prédominance sur les nerfs sensitifs" (biopsie)

VOIR PAGE SUIVANTE

(15	LAL	Déficit moteur sévère des 4 membres à prédominance distale, symétrique, atteignant SCM et trapèze, atteinte des paires craniennes, aréflexie globale, aucun trouble sensitif	±		+	+		? (Leucose d'évolution rapidement léthale)	Vincristine	)
(16	LAL	"Déficit des racines des MI"						Régression	Vincristine	)
(18	LAM			+						Infiltrats radiculaires)

- I E R E P A R T I E : OBSERVATIONS -

-:-:-:-:-:-:-:-:-

N° 1 A.... Elie
Professeur Jean Bernard

Etudiant de 20 ans. Altération générale en septembre 1968, gingivorragies et purpura, et à 2 reprises une curieuse parésie des racines des membres inférieurs, interdisant la station debout, régressive en 1 heure environ.

-Hospitalisé en octobre I968 à Marseille (Pr. OLMER)

- pâleur , splénomégalie , purpura, examen neurologique et P.L. normaux
- 3 000 000 GR, 13 000 GB (85 % blastes), 160 000 plaquettes
- 100 % de blastes dans la moelle
- Diagnostic : leucose aigue lymphoblastique
- Rubidomycine , Cortancyl-Rémission - Réinduction en janvier

- Rechute en février I969, P.L. systématique : détermination méningée (37 éléments, 0,60 g/L d'albumine). En rémission le 8 avril après traitement général (Methyl glycoxal; Rubidomycine, et 2 mg Oncovin + corticoïdes) et méthotrexate I.R.

- 2ème rechute le 28 avril 1969 (Service de Monsieur le Pr; Jean Bernard St Louis) F.O. et P.L. normaux. Hyperuricémie régressive sous allopurinol. Rémission par Asparaginase, Rubidomycine, Cortancyl et 4 mg d'Oncovin (dernière injection le 8 mai)

- 3ème rechute le 11 juin (96 % de blastes dans la moelle). Discrète raideur de la nuque, surtout importante baisse de l'acuité visuelle et scotome central bilatéral par névrite optique rétrobulbaire. Rubidomycine Endoxan et Methotrexate intra-rachidien. Amélioration rapide et importante de la vision. Rémission au prix d'un épisode aplasique sévère avec leuco et surtout grande thrombopénie , septicémie à staphylocoque.

Le liquide céphalo-rachidien est trouvé initialement hypertendu mais on assiste surtout à l'apparition d'une discrète hypercytose tandis qu'il devient un peu jaune et albumineux.

Date	Pression	Aspect	Eléments	Albumine N 0,30g/l	Sucre	Trait Methotrexate
12/6/69	Hypertendu	Clair	1	0,45	0,70	12,5mg
14/6/69		Clair	8(lymphocytes)	0,45	0,60	12,5
16/6/69		Clair	35 éléments (lymphocytes 1blaste)	0,50	0,60	12,5
18/6/69		Jaune	4 éléments			12,5
20/6/69		Jaune teinté	0	0,25	0,75	12,5
22/6/69		teinté	2	0,85	0,65	12,5
7/7/69		Jaune	1,9			

Deux manifestations neurologiques compliquent l'évolution

- lz 22 juin, quelques heures après la 6ème P.L., suivie de violentes douleurs lombaires, se constitue une paraplégie flasqueet massive,

totale, des membres inférieurs, areflexique, avec troubles sphinctériens, hypoesthésie distale non dissociée évoquant plus une atteinte radiculaire que celle du cône terminal (Pr. CAMBIER)

- mydriase gauche le 27 juin , ptosis le 30 et bientôt ophtalmoplégie complète de l'oeil gauche

-Hospitalisé à Beaujon dans le service de Monsieur le Professeur CAMBIER le 13 juillet

. déficit bilatéral et symétrique de la force des membres supérieurs plus important à l 'extrémité distale

. Aux membres inférieurs ébauche d'adduction des cuisses, grande amyotrophie

. paresthésies des doigts, hypoesthésie en gants jusqu'aux poignets, astéréognosie, hypoesthésie des membres inférieurs s'atténuant à proximité des racines

. réflexes abolis aux 4 membres , cutanés plantaires indifférents

. ophtalmoplégie complète à gauche, VI droit

. la nuque est un peu raide; incontinence sphinctérienne

. E.E.G. : figures irritatives et lentes dans la région occipitale droite

E.M.G. : dénervation périphérique totale ou partielle, importante dans les 4 membres, prédominant aux membres inférieurs

L'évolution se fait vers une discrète récupération(réapparition des rotuliens, du bicipital gauche, diminution des troubles sensitifs)

- Rechute terminale en août . Pas de vérification

Au total, leucose aigue lymphoblastique chez un garçon de 20 ans ayant évoluée vers la mort en 1 an. L'évolution fut émaillée d'une méningite blastique , d'atteinte des paires craniennes (2e paire, atteinte assymétrique des oculo-moteurs) vraisemblablement en rapport avec une atteinte méningée de la base du crâne et enfin d'une paraplégie après ponction lombaire.

N° 2 M.... Erwin B 8893
Professeur Jean Bernard

Ingénieur de 40 ans originaire d'Allemagne de l'Est; à 23 ans stage d'un an dans une mine d'aluminium.

. décembre 67: douleurs rachidiennes cervicales et dorso-lombaires, douleurs de la face postérieure des cuisses et des jambes, rythmées par les repas, n'apparaissant pas en leur absences, avec 3 crises quotidiennes et accalmie complète entre les accès. Puis les accès sont plus longs, s'intriquent entre eux, avec un fond douloureux permanent.

.Hospitalisé le 25 janvier 1968 dans le service de Monsieur le Professeur Garcin, l'examen neurologique ne montre qu'un rotulien droit diminué. Albuminorachie à 0,50 g/l (technique de Sicard) dans une ponction lombaire par ailleurs normale. Quelques adénopathies périphériques, des anomalies sanguines amènent l'hospitalisation à St Louis.

- Hospitalisé dans le service de Monsieur le Professeur Jean Bernard en février 1968

. adénopathies sous-angulo-maxillaire gauche, axillaire droite pas d'hépato-splénomégalie, oppression thoracique avec dyspnée, orthopnée, cliché thoracique: comblement du cul de sac gauche

. 3740 000 GR, 11 000 GB avec 5 % de myélémie, 210 000 Plaquettes.

. 85 % de blastes vacuolaires dans la moelle au caractère cytochimique de myéloblaste (cf infra)
. douleurs multiples surtout osseuses, insomniantes nécessitant les antalgiques majeurs.
. Sous chimiothérapie (Cortancyl, Cytosine, Methyl-Gag, Rubidomycine, Purinethol) transformation spectaculaire et disparition des douleurs dès la 1ère perfusion. Rémission complète le 21 mars.
- Réinduction au début avril
. Rémission persistante mais réapparition des douleurs
. P.L. systématique : méningite blastique : 252 blastes dans un liquide hyperalbumineux (7,10 g/l) avec hypoglycorachie (< 0,10 g/l), s'amendant sous Methotrexate local
. Apparition de déficits neurologiques évoquant une atteinte polyradiculaire : déficit loge antéro-externe de jambe droite, abolition de l'achilléen droit, Lasègue bilatéral; mais déficit des 2 psoas des releveurs de la main et des deltoïdes, surtout à gauche.
. les douleurs améliorées au début par le traitement reviennent au 1er plan. Elles prennent parfois, mais occasionnellement un type radiculaire (sciatalgies droites)
. Dégradation de l'état général
. Sur certaines biopsies de moelle : aspect de nécrose médullaire fournissant une possible explication aux douleurs
- Hospitalisé le 15 juin 1968 dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE
. les déficits déjà notés se sont plutôt aggravés
. aréflexie généralisée
. obnubilation de plus en plus profonde aboutissant au coma le 17 juin
. polypnée, troubles de la déglutition
. Decès le 19 juin dans un tableau de collapsus, fébrile, hémocultures négatives, importants signes respiratoires

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 4 087

Méningite leucosique probable. Les lésions observées notamment dans la région pariétale sont extrêmement modérées et traduisent certainement l'amélioration rapide due à la thérapeutique . Elles consistent surtout en un épaississement fibreux des méninges avec présence de quelques éléments macrophagiques

Au niveau de C5 gauche, quelques infiltrats d'allure leucosique, très discrets sont encore visibles. La moelle à ce niveau, ne présente pas d'altérations particulières.

L'EXAMEN ANATOMPATHOLOGIQUE GENERAL ne permet pas de classer ce cas de manière précise. Au niveau de la rate, on relève l'existence d'une infiltration de la trame par des cellules polymorphes dont certaines paraissent effectivement correspondre à des cellules leucosiques très immatures

Au niveaudu poumon, on relève l'existence d'une part, de lésions terminales à type de broncho pneumonie de déglutition et des coulées de cellules qui paraissent correspondre également à des cellules leucosiques autour de veinules et surtout dans les cloisons inter-alvéolaires.

En revanche, la constatation de la masse tumorale, faite à l'autopsie, dans le creux sus-claviculaire gauche, pose des problèmes impossibles à résoudre. On observe en effet dans le ganglion une pullulation de cellules volumineuses à noyaux nucléolés, ronds, vésiculeux, souvent chromophiles. Cette tumeur diffuse assez largement dans le tissu cellulo-adipeux adjacent qui est infiltré sur une large distance. Le centre de la masse tumorale est constitué

par une large plage nécrotique . L'aspect de ces formations ganglionnaires pourrait correspondre à un processus réticulo-sarcomateux

Au total, leuco-sarcomatose chez un homme de 40 ans dont l'évolution fut émaillée de vives douleurs parallèles à l'évolution de la maladie, d'une méningite blastique et de déterminations polyradiculaires dont les traces étaient encore visibles lors de la vérification.

N° 3 T... Christine B 98 88
Professeur Jean Bernard

- Fillette de 3 ans 1/2. Altération générale, pâleur, douleurs osseuses, infections rhino-pharyngées à répétition
- Hospitalisée à St Louis le 10 décembre I964 dans le service de Monsieur le Professeur Jean Bernard
. 16 kg pour 94 cm, pâleur , micropolyadénopathie, hépato et splénomégalie, syndrome hémorragique discret et tenace, 39° examen neurologique et P.L. normaux, hypofibrinémie (0,66 g/l)
. 2 400 000 GR, 8 g d'hémoglobine, 122 000 GB (75 % de blastes) 40 000 plaquettes
. 96 % de lymphoblastes dans la moelle : leucose aigue lymphoblastique
. Rémission complète avec Vincristine, Cortancyl, transfusions qui se maintiendra 3 ans 1/2 jusqu' à l'épisode terminal de juillet 1968; réinductions chaque 6 mois; 7 injections I.V. de moelle irradiée en mai 1965. Purinethol et Methotrexate en entretien.
Methotrèxate intra-rachidien à chaque réinduction.
Le 8 août I966 on constate une grande polynévrite avec steppage, abolition des réflexes des membres inférieurs; aucun trouble sensitif ni subjectif ni objectif ni présent ni à venir; elle serait apparue petit à petit après la 3ème réinduction de juillet I966.
. A reçu en juillet (dernière injection le 18 juillet) 4,5 mg de Vincristine pour une surface de 0,8 m2 soit 5,626 mg/m2 en 3 injections. A la réinduction précédente (janvier I966) la dose depuis le début était de 9, 5 mg. Dose totale 14 mg
. En septembre l'impotence des membres inférieurs est totale; l'amélioration se dessinera petit à petit au fil des mois: marche avec appui en octobre I966, marche seule en décembre I966 (avec déhanchement et steppage), réapparition des reflexes en janvier I967, enfin en novembre I967, quinze mois après le début , marche quasi normale; un E.M.G. de janvier I967 confirmait le processus neurogène périphérique des membres inférieurs; les réinductions se firent chaque fois par la Rubidomycine.
- En I967 toujours en pleine rémission, nombreuses déterminations blastiques méningées, découvertes des ponctions lombaires systématiques : 29 éléments en janvier, grosse poussée en avril (7 600) 123 en septembre. Alors que les 2 premières poussées réagissent bien au traitement, celle de septembre est plus longue à se normaliser, l'albuminorachie tend à s'élever.
- C'est alors qu'apparaissent une série de manifestations neuro logiques qui conduiront à l'intervention neuro-chirurgicale : céphalées occipitales en novembre ; fin décembre : céphalées , vomissements, "torticolis douloureux" par épisode, vertiges, marche déviée à droite épisodes de rejet de la tête en arrière, avec rotation des yeux en haut et en dehors, somnolence croissante, une P.L. le 6 janvier aggrave les troubles. Hospitalisé le 8 janvier à St Louis l'enfant est transféré le jour même à l'Hôpital Foch (Pr GUYOT) : crises toniques pos-

térieures, syndrome cérébelleux gauche, nuque raide en dehors des accès; F.O. normal; X graphie : important foyer sous-tentoriel paraissant assez haut situé.

Opéré le 15 janvier I968 (Dr. Rougerie) CRO : " Deux trous frontaux objectivent un oedème cérébral considérable, avec hyperpression liquidienne à la ponction de la corne frontale gauche. Le lipiodol ventriculaire, après régularisation de la pression, montre un aqueduc fortement coudé et refoulé en avant, et dévié de la gauche vers la droite....

Dès l'incision de la dure-mère on est frappé par la différence entre les côtés : le lobe cérébelleux droit est normal tandis qu'à gauche il existe une masse affleurant la corticalité et adhérant assez étroitement à la dure-mère, brunâtre, assez ferme, dont on ne voit pas initialement les limites.... Enorme hernie de l'amygdale gauche... On enlève le 1er fragment de la taille d'une noix;... la tumeur occupe en fait la quasi-totalité du lobe gauche...Exérèse de proche en proche.. on reste à l'intérieur du lobe cérébelleux lui-même et le 4ème ventricule n'a jamais été ouvert... En définitive, lésion volumineuse, circonscrite, localisée au lobe cérébelleux gauche. ...." Histologie (Pr. Ag. BRION) : " Nappe méningée diffuse, compacte, de cellules à noyau rond ou quadrangulaire foncé, souvent en mitose, à cytoplasme peu visible. Envahissement périthélial plus ou moins intense du cervelet, aboutissant à un mélange de cellules tumorales périvasculaires et de grains du cervelet. Conclusion : foyer lymphosarcomateux cérébelleux 2° à la leucose aigue connue cliniquement."

A St Louis réinduction du 36e mois, radiothérapie encéphalique cytosine arabinoside : et Méthotrexate intra-rachidien; régression des signes cérébelleux de l'albuminorachie

En juin I968 épisode de céphalées, vomissements, albuminorachie à la P.L. (0,92 g/l) . Cet épisode abec photophobie se répète début juillet.

Juillet I968 : rechute clinique, hématologique et méningée traitée par Rubidomycine, Endoxan, cytosine. Aplasie secondaire 31 juillet : coma vigil qui s'accentue les jours suivants

Hospitalisée le 2 août I968 dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE, on constate un coma profond sans signes de focalisation. E.E.G. : tracé de coma aréactif avec altérations lentes généralisées. Décès 2 heures après son admission

<u>EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE</u> : Laboratoire Charles Foix n° 4115

Cervelet : altérations cérébelleuses d'origine opératoire, cicatricielles. Amputation de nombreuses lamelles cérébelleuses où ne persistent plus qu'une partie de la couche moléculaire et la couche de Bergman. Méninges de la fosse postérieure normales.

<u>Au niveau des hémisphères cérébraux</u>, épaississement méningé, fibreux plus marqué dans les régions postérieures.

Au niveau du lobe occipital droit, lésions nécrotiques et hémorragiques cortico-sous-corticales en rapport avec une infiltration de la méninge par des éléments cellulaires d'allure lymphoblastique. Ces éléments sont groupés en plusieurs amas autour des vaisseaux associés à des lésions hémorragiques et nécrotiques. En profondeur, dans le cortex sous jacent, l'infiltration leucosique se poursuit dans les gaines péri-vasculaires sous forme de manchons de volume modéré. En certaines regions cependant, il existe plusieurs formations leucosiques intra-cérébrales plus volumineuses.

Au total, leucose aigue lymphoblastique chez une fillette de 3 ans 1/2, d'évolution mortelle en 3 ans 1/2, émaillée de nombreuses

complications :

- une neuropathie périphérique de la Vincristine régressive à l'arrêt du médicament
- 4 épisodes de blastose méningée
- avec au décours du 3ème épisode la constitution d'un syndrome de la fosse postérieure en rapport avec une tumeur cérébelleuse circonscrite et opérée
- infiltrats et hémorragies à la vérification du cerveau, malgré le contrôle apparent du sang et du L.C.R.

N° 4 Mme J.... Marie
Professeur CASTAIGNE

Femme de 63 ans admise le 21 février I964 à la clinique des maladies du système nerveux

Antécédents : séjour à Dakar jusqu'en I939, zona intercostal droit quelques années avant et surtout diabète découvert 6 ans avant (polydipsie - polyurie) traité par 2 comp. de Glucidoral

Anamnèse :

- altération générale depuis 5-6 mois
- lésions cutanées
- en décembre 1963 dysphonie , dysphagie, obstruction nasale conduisant à l'examen O.R.L. " Fosses nasales, hémivoile gauche, amygdales, hémiglotte gauche, cordes vocales, présentent une infiltration oedémateuse diffuse avec présence de croûtes assez épaisses et d'exulcération". Biopsie : " aspect d'infiltrat oedémateux très dense et non spécifique."
- à la même époque paresthésies des 4 extrémités, déficit des 2 loges antéro-externes.
- janvier 1964 paralysie faciale périphérique droite discrète apparue en 2 jours et régressive en 8 jours.

- Examen

- quadriparésie rendant la marche impossible , la force musculaire est globalement diminuée mais surtout celle des loges antéro-externes des membres inférieurs, de façon symétrique et celle des extenseurs et radiaux aux membres supérieurs; amyotrophie étendue, areflexie tendineuse généralisée; sensibilités normales; anosmie, réflexe vélo-palatin non retrouvé; les troncs nerveux semblent gros (sciatiques poplités externes cubital gauche)
- les lésions cutanées sont faites de macules brunâtres ou dyschromiques sur tout le corps mais surtout le dos et les 4 membres, macules indolores, ne suppurant pas, certaines présentent une zone de desquamation centrale, la sensibilité à leur niveau a pu paraitre parfois un peu diminuée. La biopsie cutanée montre un infiltrat inflammatoire dans le derme superficiel, lympho-histiocytaire à disposition péri-vasculaire;il diffuse en profondeur et spécialement autour des glandes sudoripares; pas de bacilles acido-alcoolo-résistants (Pr. DUGOS)
- Ni hépato-splénomégalie, ni adénopathie/ T.A. 14-9
  Lésions O.R.L. identiques
- 3 870 000 GR , 5 700 GB
- la glycémie passe de 2,80 g à 1 g avec une thérapeutique insulinique
- électrophorèse, complet hépatique, cliché thoracique normaux

. cuti à 10 -50 unités négatives

- Fond d'oeil : papilles normales. Lésions évocatrices de rétinopathie diabétique (microanévrysmes, hémorragies, exsudats), enfin irido-cyclite torpide bilatérale; les sécrétions lacrymales semblent très diminuées (mais le test de Schirmer n'est pas effectué)

- Liquide céphalo-rachidien

. 5/3/64 : liquide clair 52 éléments/mm3,(lymphocytes et quelques cellules endothéliales). Protéine (Sicard) : 0,56 g/l γ globulines : 26 %

16/3/64 : 78 éléments (lymphocytes et quelques éléments plus gros difficiles à identifier). Protéine (Sicard): 0,45 g/L; γ globulines 16 %, sucre 0,69 g/l; chlorures 6,60 g/l , cultures sur milieux usuels, sur Sabouraud et sur Lowenstein négatives

- L'électrodiagnostic et l'EM.G. concluent à un syndrome neurogène périphérique évolutif atteignant les 4 membres

- Biopsie nerveuse " fragment de nerf musculo-cutané droit, lors du prélèvement aspect grisâtre, sans augmentation de volume, du calibre du nerf. Inclusion en paraffine, congélation. Colorations: hématine-éosine, Loyez, Ziehl. Les principales lésions consistent en une infiltration interstitielle diffuse d'allure inflammatoire. Elle est faite essentiellement de très nombreux éléments mononucléés où prédominent les lymphocytes, des plasmocytes et quelques histiocytes. Ils sont groupés en coulées denses dissociant et engainant les fibres nerveuses. Il n'existe pas de calcification, pas de réaction scléreuse, de même on ne trouve ni cellules géantes ni cellules épithélioïdes. Au sein de cet infiltrat diffus les gaines myéliniques ont souffert de manière assez modérée; si certaines sont fragmentées d'autres conservent une coloration normale". (Pr. Ag; ESCOUROLLE)

Au total aucun des diagnostics envisagé ne paraissait satisfaisant et en éliminait successivement une neuropathie diabétique, une lèpre, une sarcoïdose; on discutait l'association à cette neuropathie d'un syndrome de Gougerot-Sjögren

-Evolution très rapide

. aggravation de la neuropathie et apparition d'importants troubles de la sensibilité profonde aux membres inférieurs

. mise au Cortancyl fin mars

. en avril désordres hématologiques graves

* pencytopénie périphérique 1 530 000 GR, 2 400 GB (58 PN, 34 lymphocytes, 8 monocytes) 14 000 plaquettes, épistaxis, purpura

* le 22/4 revient de St louis le résultat de la ponction sternale : "hémoblastes 63 %, très vacuolaires, et souvent très altérés. Série granulocytaire : 12 %, rares mégacaryocytes, série rouge 25 %. L'aspect évoque une leucémie myéloblastique déjà traitée, présence de cellules vacuolaires très inhabituelles dans une leucose aigue qui mériteraient une étude cytologique plus poussée (Dr. J.P. LEVY)".

- Evolution mortelle le 23 avril après plusieurs crises d'épilepsie généralisée et un coma de 5 jours.

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 3198

Lors de l'autopsie, il n'a pas été relevé d'altérations pathologiques macroscopiques importantes en dehors d'une lame d'ascite et d'un épanchement pleural bilatéral de faible importance, non hemorragique

L'EXAMEN MICROSCOPIQUE DE DIVERS VISCERES MONTRE :

Au niveau de la moëlle osseuse, qui est très déshabitée, une multitude de cellules leucosiques assez polymorphes, avec quelques cellules volumineuses qui paraissent correspondre à des mégacaryocytes

Dans le foie, quelques infiltrats leucosiques péri-portaux sont visibles de manière assez diffuse

Au niveau du rein, sclérose glomérulaire et altérations artériolaires en rapport avec le diabète présenté par la malade.

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE

1° L'examen microscopique n'a pas montré, au niveau du cerveau d'altérations de nature spécifique. Seules sont à signaler quelques petites plages hémorragiques sous arachnoïdiennes au niveau des lobes temporaux ainsi que des altérations neuronales terminales d'allure ischémique et irrégulièrement réparties.

2° L'examen de la moelle épinière montre des altérations neuronales dégénératives de nature rétrograde avec chromatolyse cellulaire plus ou moins importante aux étages lombaires et cervicaux.

3° Divers fragments nerveux périphériques ont été examinés (nerf crural droit et gauche, poplité externe droit et gauche, sciatique).

Sur tous les fragments examinés et notamment au niveau du nerf crural gauche, il existe une infiltration très importante d'éléments cellulaires anormaux, difficiles à identifier. Les uns comportent un noyau volumineux assezclair avec une petite frange de cytoplasme, d'autres sont irréguliers picnotiques et très altérés. Ces éléments cellulaires sont disposés en coulées le long du périnèvre mais également dans l'endonèvre entre les gaines myéliniques qui présentent des degrés divers de lésions dégénératives. Ces éléments cellulaires présentent assez fréquemment une tendance à se grouper le long des parois vasculaires.

CONCLUSION Processus neuropathique diffus avec infiltration nerveuse par des éléments leucosiques. Ce diagnostic n'a pû être affirmé que sur les données hématologiques.

Au total leucose aigue myéloblastique chez une diabétique de 63 ans, ayant présenté une neuropathie périphérique sensitivo-motrice bilatérale et symétrique par infiltration leucosique des nerfs, ayant précédé de 5 mois le diagnostic de l'hémopathie.

N° 5 B.... Maryse B 3524
Professeur Jean Bernard
Fillette de 11 ans 1/2
Hospitalisée à St Louis en janvier 1965

- 40 kgs; 1,53 m, surface 1,3 m2, pâleur, altération générale splenomégalie
- 2200 000 GR, 7 g hémoglobine, 5 400 GB (11 % de blastes) 150 000 plaquettes
- 100 % de blastes dans la moelle
- Diagnostic : leucose aigue lymphoblastique
- Hémorragies et exsudats au fond d'oeil;P.L. normale

- Rémission complète (Cortancyl-Vincristine)
- Fracture pathologique sous-capitale de l'humérus droit en février I965; radiothérapie locale
- En mars blastose médullaire (42 %) spontanément résolutive.

- Août I965 : Blastose méningée (586 blastes) découverte de P.L. systématique en pleine rémission, vite régressive sous Méthotrexate intra-rachidien

- Janvier 1966 ; 2ème blastose méningée (134 blastes) découverte à l'examen systématique en cours de la réinduction; stase papillaire au fond d'oeil; anomalies E.E.G. (séquences delta-théta peu caractérisées intriquées de pointes occipitales droites au repos s'accentuant sous hyperpnée). Elle réagit moins bien au traitement intra-rachidien et le 10 février il y a à nouveau 122 éléments; le 12 février crise comitiale généralisée.

Avait reçu 3 mg/ m2 de Vincristine en 2 injections; dernière injection le 5 février. Précédente cure de Vincristine: Août I965; avait alors reçu depuis le début de la maladie 14 mg soit 10 mg/m2 (surface d'en moyenne 1,4 m2). Dose totale 13 mg/m2

- Juillet I966 : 3ème blastose méningée (434 blastes, hypoglycorrachie), découverte de P.L. systématique, réagissant vite au traitement. Discret oedème papillaire. Abolition des achilléens. Injection systématique mensuelle de méthotrexate intra-rachidien.

- Décembre I966 : 4ème blastose méningée (296 blastes) Réflexes et F.O. normaux Céphalées et vomissements conduisent au transfert à la Salpêtrière

Hospitalisée dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 17 au 21 janvier I967

- examen neurologique normal
- E.E.G.: altérations diffuses de rythmes de base et très nombreuses bouffées généralisées paroxystiques sous hyperpnée
- Gammagraphie, échoencéphalographie normales
- E.M.G. : au niveau du jambier antérieur gauche le tracé de contraction volontaire est fait de potentiels de grande amplitude et parfois polyphasique

Il existe un bloc neuro-musculaire de type myasthénique" la tétanisation du nerf sciatique au creux poplité montre un allongement rapide et important des latences de la réponse musculaire et un effondrement del'amplitude pendant la tétanisation puis une forte potentiation après l'arrêt de la tétanisation " (Pr. H.P. CATHALA)

-Mai I967 : 5ème blastose méningée (1292 blastes, hypoglycorrachie), toujours en pleine rémission, oedème papillaire avec petites hémorragies; rapide régression sous la thérapeutique. E.E.G. normal

- Juillet I967 : 6ème détermination méningée, F.O. normal. Réapparition d'anomalies irritatives, occipitales droites à l'E.E.G. Crise comitiale généralisée le jour même de l'administration de 1,5mg de Vincristine

La dernière cure était en février 67; avait alors reçu depuis le début de la maladie 30,6 mg de Vincristine soit près de 22mg/m2. Dose totale 23 mg/m2

- Novembre I967 : le médecin traitant informe d'une aggravation: état de mal comitial, syndrome d'hypertension intra-cranienne; la famille refuse l'hospitalisation.

Au total, leucose aigue lymphoblastique chez une fillette de 11 ans 1/2 suivie 2 ans et 10 mois

- ayant présenté 6 épisodes de blastose méningée

. 2 crises comitiales géneralisées
. 1 neuropathie fruste de la Vincristine ayant comporté en particulier un bloc neuro-musculaire

N°6 Mr B....Didier B 4058
Professeur Jean Bernard

Garçon de 16 ans. Août 1966 : ulcérations labiales après extractions dentaires, hématome infecté de la cuisse après injection de sérum anti-tétanique, pâleur, splénomégalie, purpura.

Hospitalisé à St Louis le 26 août 1966

. pétéchies, adénopathie sous-angulo-maxillaire, examen neurologique normal, 64 kgs, 1,72 m, 1,7 m2

. 2 480 000 GR, 6,75 g hémoglobine, 342 000 GB (100 % blastes) 30 000 plaquettes

. 100 % blastes PAS + dans la moelle

Diagnostic : leucose aigue lymphoblastique hyperleucocytaire

. P.L. 10 éléments , albumine et sucre normaux

F.O. hémorragies en nappe péripapillaires

Cortancyl, Vincristine, Rubidomycine, Rémission complète le 13 septembre

- Réinduction du 15 e jour le 28 septembre
  achilleens abolis après 2 mg/m2 de Vincristine, 1 mois avant
- Réinduction 1er mois 13 octobre
  . douleurs et densification de la sacro-iliaque
  . Abolition des achilléens et du rotulien droit après 4 mg/m2 de Vincristine. Dernière injection 15 jours avant
  . Blastose méningée : 31 blastes; céphalées et vomissements

Cette détermination ne régressera qu'imparfaitement malgré le traitement et persistera pratiquement jusqu'à l'épisode terminal.

. Infiltrats leucosiques au F.O. en decembre 1966

- Aggravation de la neuropathie périphérique

. Novembre 1966 : areflexie des membres inférieurs, diminution de la force des releveurs des pieds et des orteils sans troubles sensitifs. Dose reçue: 7 mg/m2. Dernière injection 29 jours

. Janvier 1967 aréflexie aux 4 membres. Dose : 9 mg/m2 Dernière injection 45 jours

- Réinduction du 4ème mois en janvier 1967 : hallucinations auditives et visuelles, sensation pénible de déjà vu.

E.E.G. : signes importants de souffrance cérébrale diffuse, nombreux éléments paroxystiques géneralisés

- Hospitalisé à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 6 au 24 /2/1967

. car le 30 janvier et après, semble-t-il, une crise bravais-jacksonienne crurale droite s'est installée une paralysie de l'hémicorps droit, 9 jours après la réinduction du 4ème mois et 12 mg/m2 de Vincristine

. en plus des signes périphériques inchangés déficit global de l'hémicorps droit, sans Babinski, gros troubles de la sensibilité profonde à droite (position des orteils et des doigts, préhension aveugle perturbée), sans astéréognosie; indifférence et apathie pas d'aphasie, pas de préhension forcée

. Peristance d'une petite blastose méningée (11 élts)

. Examen ophtalmologique (Dr. BURKMANN)" : acuité visuelle 9/10 à droite, 10/10 à gauche; au F.O. papilles pâles, plus à gauche qu'à droite, la papille droite est floue; séquelles d'hémorragies paramaculaires; engainements peri-vasculaires blanchâtres dans

le secteur nasal des 2 yeux; champs visuels central et périphérique normaux, pas de scotome aux couleurs; au total lésions du F.O. avec pâleur papillaire et lésions dégénératives maculaires par atteinte vraisemblable des 2 nerfs optiques".

- E.E.G. signes très importants de souffrance diffuse, à maximum hémisphérique gauche en tempro-pariéto-rolandique
- Gammaencéphalographie et échographie normales
- E.M.G. : processus neurogène périphérique diffus sans signes d'évolutivité. Il existe des signes électriques de bloc neuro-musculaire : " la tétanisation du nerf cubital au poignet à 30 c/s montre une courbe d'allongement des latences élevée, mais un peu inferieure à la courbe myasthénique, et un effondrement de l'amplitude de la réponse musculaire de 90 % environ." (Dr Beaussart).
- Evolution: régression de l'hémiplégie mais peristance des troubles arthrokinétiques
- Début mars ictère par hépatite, cholostatique et cytolytique, après 5 mois de Purinethol, et attribuée à cemedicament.
- Cécité brutale de l'oeil gauche le 21 mars, céphalées le lendemain, reflexe photo-moteur aboli; baisse de l'acuité visuelle de l'oeil droit à 5/10, oedème papillaire et rétinien bilatéral, hémorragies en flammèche, papille gauche pâle
  - Rémission hématologique persistante mais pétéchies, pâle de rate
  - Radiothérapie chiasmatique associée au traitement général et intra-thécal, 7 séances; amélioration des céphalées, de la vision de l'oeil droit (7/10), mais la cécité gauche est inchangée. Fortes albuminorrachies (2,20 et 4,75 g/l) au décours de la radiothérapie.

-2ème hospitalisation à la cliniquedes maladies du Système Nerveux du 18 au 28 avril 1967

- la neuropathie périphérique est stabilisée mais amyotrophie des jambes
- sciatalgie droite L5, Lasègue 30°
- 7,4 éléments à la P.L., par ailleurs normale
- E.E.G. minimes anomalies des rythmes de base puis E.E.G. normal
- trous optiques normaux
- encéphalographie gazeuse : il semble exister un gros chiasma

- Interruption de tout traitement en mai en raison d'une aplasie médicamenteuse et d'un nouvel ictère à la reprise du Purinethol
- Cécité totale le 13 juin

F.O. : remaniement considérable chorio-rétinien avec oedème exsudats, hémorragies et vaisseaux thrombosés

- Localisation blastique testiculaire confirmée par ponction hépato-splénomégalie , début de rechute hématologique 11 % de blastes dans la moelle
- P.L. : liquide hypertendu, albumineux (1,90 g/l) mais seulement 6 éléments
- E.E.G. très altéré avec souffrance cérébrale à prédominance gauche
- Radiothérapie rétro-orbitaire, testiculaire et traitement intra-thécal

- En août rechute clinique et hématologique terminale.

Au F.O. : hémorragies en flaque, stase, et infiltration massive leucosique de la retine.

Décès le 19 août . Pas de vérification.

Au total, leucose aigue lymphoblastique chez un garçon de 16 ans, mortelle en 12 mois, marquée par des déterminations méningées du début à la fin de la maladie aboutissant à de graves complications oculaires et à la cécité. Accidents de la Vincristine. Neuropathie periphérique avec bloc neuro-musculaire, manifestations centrales : crise temporale, crise Bravais Jacksonienne droite avec déficit post-critique.

N° 7 D.... Frédéric B 20.8
Professeur Jean Bernard

Homme de 66 ans. Altération générale, fébricule, douleurs lombaires, thrombose veineuse superficielle du membre inférieur droit

En octobre I965 à St Louis

. micropolyadénopathie, hepato-splénomégalie, ecchymoses aux points de piqûre, placards indurés de la face interne des mollets

. 12 g hémoglobine, 68 000 GB (50 % lymphocytes, 50 % blastes) 120 000 plaquettes

. 100 % lymphoblastes dans la moelle

. P.L. normale

. Diagnostic : leucose aigue lymphoblastique

. Cortancyl-Vincristine . Rémission complète

- En août I966, en pleine rémission clinique et hématologique apparaissent en 24 heures des paralysies multiples et bilatérales des paires craniennes et à St Louis on constate :

. une ophtalmoplégie complète à droite

. un III gauche

. une paralysie du V moteur, des 2 côtés

. une diplégie faciale par paralysie périphérique des 2 nerfs faciaux

. P.L. 2 éléments, hyperalbuminorachie à 0,90 g/l, hypoglycorachie à 0,35 g/l

On évoque la possibilité d'un syndrome de Guillain Barré à forme "haute".

- Hospitalisé à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 8 au 18 août I966

. les paralysies precédentes persistent inchangées

.P.L.: apparition retardée de la blastose méningée 160 blastes/mm3, 0,40 g/l de protéinorachie au Sicard

. F.O. : papilles normales, pas d'hémorragies ni exsudats

. Radiographies du crâne normales

.E.E.G.: tracé globalement ralenti et aréactif, traduisant un certain degré de souffrance cérébrale diffuse sans signes de focalisation ni anomalie comitiale.

- A St Louis , toujours en rémission, on associe à la réinduction une cure de Méthotrexate intra-rachidien; la blastose méningée s'améliore, puis se stabilise (13 éléments). La diplegie faciale régresse.

- En hospitalisation à domicile il décède le 25/10/66

Au total leucose aigue lymphoblastique chez un homme de 66 ans; un an d'évolution ; paralysies multiples et assymétriques des paires craniennes en pleine rémission, avec protéinorachie et hypoglycorachie precoces, blastose méningée retardée.

Fillette de 4 ans 1/2. Leucose aigue lymphoblastique découverte en juillet I965 et traitée par Cortancyl à partir d'août

- Hospitalisée à St louis le 16 août I965
  - 16 kgs, 1,03 m, 0,65 m2; quelques ecchymoses
  - 10 g hémoglobine, 2 400 GB, 120 000 plaquettes
  - 28 % lymphoblastes dans la moelle
  - Pas d'éléments à la P.L. mais 0,55 g/l d albumine
  - Cortancyl-Vincristine.Rémission complète
- Rechute le 20 octobre I965. P.L. normale. Même traitement . Rémission
- L'évolution sous traitement d'entretien et réinductions systématiques est marquée par un rémission prolongée de 3 ans 1/2 qui persistait à la dernière consultation de juin I969. Cependant:
  - en avril I966 épisode de blastose médullaire (40 %) spontanément résolutif
  - en août I966 unePL découvre 364 éléments (majorité de polynucléaires, quelques blastes) s'amendant très vite sous traitement local
  - en février et avril I967 2 crises comitiales survenues dans les conditions suivantes
    - Le 17 février I967, à 18 heures, crise Bravais-Jacksonienne droite avec généralisation secondaire puis hémiplégie droite état stuporeux . Etait rentrée le matin même à St Louis.
  - pour douleurs lombaires, constipation, pyrexie progressive
  - apparues depuis 7 jours c'est-à-dire depuis la fin de la précédente réinduction, terminée le 10 fevrier . Avait alors reçu 6 mg/m2 de Vincristine (2 mg/m2 le 3 et par erreur 4 mg/m2 le 10 février). Dose totale depuis le début de la maladie 23,6 mg soit 33,7mg/m2 (pour une surface moyenne de 0,7 m2). Avant dernière cure: novembre I966
  - l'examen àl'entrée avait noté des signes infectieux : fièvre à 39°, foyer pulmonaire gauche, sans doute expliqués par l'extrême granuloépnie (1000 blancs, 0 % p lynucléaires), une légère radieur de la nuque; la P.L. contenait 1,25 g/l d'albumine (0,4 éléments, nombreuses hématies)
  - Evolution : régression
  - tant des signes infectieux, grâce aux antibiotiques, àla réparation de l'aplasie, mais avec encore une otite staphylococcique puis une folliculite
  - que des signes neurologiques : l'hémiplégie a disparu en 4 jours; la conscience redevient normale après 10 jours "d'état stuporeux" fluctuant
  - une P.L. le 21 février contient encore 0,75 g/l d albumine
  - les E.E.G. successifs, après une phase de grande souffrance cérébrale généralisée, évoluent vers la constitution d'un foyer de souffrance hémisphérique gauche de plus en plus focalisé
  - enfin on notait le 21 février l'abolition des réflexes tendineux; les signes digestifs (abdomen ballonné, douloureux) s'amendant tout à fait.
    - Le 27 avril I967, 2 mois 1/2 après la dernière injection de Vincristine, nouvelle crise B.J. droite avec état confusionnel post-critique de 24 heures. Le valium prescrit depuis sa dernière crise, était arrêté depuis10 jours. P.L. et F.O. normaux. E.E.G. " énorme foyer hémisphérique gauche d'alterations lentes

amples et pointues, sub-continues , diffusant sur les régions occipitales droites et s'accentuant sous les activateurs avec généralisation paroxystique sous-stroboscope".

- Hospitalisée du 13 au 29 mai I967 dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE, l'examen neurologique est normal. On relève juste un " signe du tabouret" attribué à une myopathie cortisonique et des achilléens pathologiquement faibles des 2 côtés et une fois, en position de Mingazzini des secousses cloniques du membre inférieur droit qui ne se reproduiront plus même après stimulations proprioceptives. Persistance des mêmes anomalies E.E.G. mais gammagraphie et échographie sont normales

Sous thérapeutique gardénalique il n'y aura plus de crises même lors des réinductions ultérieures.

Au total, leucose aigue lymphoblastique chez une fillette de 4 ans 1/2, suivie près de 4 ans. Détermination méningée vite régressive et jamais renouvelée au 12 e mois de la maladie. Deux crises comitiales focalisées au 17e et 19 e mois.

N° 9 G...Catherine B 5024
Professeur Jean Bernard

Elève infirmière de 20 ans. Altération générale, pâleur depuis un rappel de DTTAB 3 semaines avant

-Hospitalisée à St Louis le 14 décembre I966

. pâleur, splenomegalie

. 5 g d'hémoglobine, 153 600 GB (79 % de blastes et 5 % de myélémie) 40 000 plaquettes

. moelle : 83 % blastes (myéloblastes)

. Diagnostic : leucose aigue myéloblastique hyperleucocytaire

. F.O. et F.N. normaux

. Echec de la Rubidomycine malgré une dose totale de 23mg/kg arrêtée le 23 janvier et après des complications cardiologiques (OAP, galop gauche, troubles de la repolarisation à l'E.C.G.)

. Cytosine, methyl-gag, purinethol, methotrexate entrainent la rémission complète le 21 février I967, après 2 nouvelles complications :

. ictère (hépatite virale présumée) guérissant en 3 semaines

. complications rénales : grosrein droit, azotemie à 1,15g/l hématurie microscopique

- 28 avril I967 rechute

. 30 % et bientôt 100 % blastes dans la moelle

. Echec des diverses thérapeutiques successives (Rubidomycine, Endoxan, Methotrexate)

- Le 4 juin I967 : perte de connaissance : trouvée raide, inconsciente la mousse aux lèvres. Deuxième perte de connaissance la nuit suivante

. le 5 juin unePL retire un liquide rosé colorant uniformément les 3 tubes. Albuminorachie à 0,50 g/l

. F.O. normal

. 12 000 GB, 50 000 plaquettes, 100 % blastes dansla moelle

- Hospitalisée à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 6 au 8 juin I967 :

. un peu confuse et obnubilée , vives cephalées; parésie faciale centrale droite; elément aphasique réduit à un manque du mot remarqué par l'entourage et net aux épreuves de dénomination; astéréognosie de la main droite.

. E.E.G. : importants signes de souffrance hémisphérique gauche à aximum temporal
. 2 nouvelles pertes de connaissance avec crises toniques, mousse ux lèvres.

- De retour à St Louis : aggravation progressive de l'état linique, insuffisance rénale. Décès le 27 juin I967

Au total, leucose aigue myéloblastique chez une jeune fille e 20 ans. Décès après 6 mois d'évolution. Hémorragie cérebro-méninée en poussée blastique terminale, sans autre saignement.

° 10 M.... Martine B 1925
Professeur Jean Bernard
Jeune fille de 15 ans. Leucose aigue lymphoblastique dépis ée en septembre I965 à Bretonneau; polyadénopathies, splénomégalie; 280 000 GR, 57 800 GB, 30 000 plaquettes, 98 % de blastes dans la pelle. Cortancyl (3 mg/ kg) pendant 1 mois. Rémission complète fin ctobre.

- Suivie à St Louis dans le service de Monsieur le Professeur ean Bernard à partir de décembre I965
. à cette date épisode fébrile à 39°, inexpliqué, régressif ous tétracycline
. 5 % de cellules hyperbasophiles dans le sang periphérique enquête virologique négative)
. F.O. et P.L. normaux
. traitement d'entretien (Purinethol, Methotrexate) irrélièrement suivi du fait d'épisodes d'aplasie médicamenteuse
- Rechute clinique et hématologique en avril I966
. F.O. et P.L. normaux
. Cortancyl , Vincristine 8 mg/m2 en 4 injections du 13 vril au 17 mai (surface: 1,6 m2)
. Rémission après aplasie émaillée d'une septicémie à staylocoque, cellulite pré-sternale
. Controle de P.L. le 4 juin : normale
- Vers le 2 juillet, en pleine remission, apparition d'une aralysie faciale et de troubles de la marche. A St Louis le 5 juillet:
. Quelques céphalées, petite raideur de la nuque, signe de ernig à 45°. Marche impossible; gros déficit des loges antero-externes t postérieures des 2 jambes avec pieds équins; réflexes abolis aux embres inférieurs;cutanés plantaires indifférents
. P.L. : liquide jaunâtre; 2 elements, 1,70 g/l de protéirachie
. professeur CAMBIER : polyradiculonévrite des 4 membres rédominant aux extrémités, ataxie, paralysie faciale globale.
- Hospitalisée à la Salpêtrière dansle service de Monsieur e Professeur CASTAIGNE du 8 au 30 juillet I966
. déficit global de la force musculaire mais plus marqué ux membres inférieurs et plus à l'extrémité distale qu'à la racine. s d'atteinte diaphragmatique mais droits et obliques sont parésiés nsi que trapèzes et sterno-cléïdo-mastoïdiens
. réflexes normaux aux membres supérieurs , abolis aux embres inferieurs; cutanés plantaires indifférents
. fourmillements des extrémits;petite hypoesthésie tactile pied droit; grosses erreurs du sens de position des orteils, préhenon aveugle défectueuse
. l'atteinte faciale est beaucoup moins apparente.
. P.L. 1 lymphocyte/mm3 . Frottis négatifs

Albuminorachie à 0,60 g/l au Sicard (1,75 g/l de protéines totales au Lowry)

21 % de X globulines; le benjoin flocule dans les tubes 6,7,10,11,12,13

. E.M.G. : processus neurogène périphérique diffus en évolution , avec une nette prédominance à gauche, en particulier à l'éminence thénar où l'on a une fibrillation électrique au repos et un tracé simple accéléré à l'effort.

. la vitesse de conduction mesurée au cubital gauche est ralentie à 34,7 m/s avec un allongement de la latence distale à 9,4 m/s

- En août I966, à St Louis , 2ème rechute
  . Rubidomycine. Rémission complète le 7 septembre
  . 0,80 g/l de proteinorachie à la P.L.
  . amélioration constante des signes neurologiques
- 3ème rechute hématologique, 5 semaines après la précédente le 15 octobre I966
  . examen normal, P.L. normale
  . Rémission après cytosine I.V.
  . Septicémie à entérobacter , ictère d'une semaine
- Rechute terminale en décembre I966
  . Hémorragies profuses, septicémie à protéus
  . inefficacité des traitements symptomatiques et de la cinerubine

Au total leucose aigue lymphoblastique chez une jeune fille de 15 ans. Décès au 15 e mois de l'évolution. Celle-ci fut émaillée au 10 e mois, en pleine rémission, d'un syndrome de Guillain Barré apparemment authentique

N° 11 C.... Michel B 5867

Professeur Jean Bernard

Homme de 34 ans. Céphalées, nuqualgies, douleurs osseuses, purpura

A St Louis le 24 juin I967

. 67 kgs pour 1,70 m , surf ce 1,7 m2; altération générale, fièvre, hépatosplénomégalie, purpura

. 8,5 g hémaglobine, 40 200 GB (47 % de blastes) 2 500 plaquettes

. 86 % de blastes dans la moelle (cellules non granuleuses, au cytoplasme très basophile, vacuolaires, chromatine non caractéristique) rattachées aux lymphoblastes par la cytochimie

. diagnostic : leucose aigue lymphoblastique

F.O. et P.L. normaux

. hyperuricémie (265 mg/l) retarde le traitement

Apparition de rectorragies, meloena, hémorragies conjonctivales

Rémission complète le 22 juillet après Cortancyl Vincristine et Rubidomycine. A en particulier reçu 3 mg/m2 de Vincristine en 3 injections du 1er au 8 juillet . La remission ne dure que 8 jours

- Réhospitalisé à St Louis fin juillet (30.7)
  . rechute clinique et hématologique
  . engourdissement des membres inférieurs, abolition de tous les réflexes tendineux sauf les bicipitaux
  . 1,10 g/l de protéinorachie à la P.L. (et 1 élément)
  . Baisse d'acuité visuelle O.G. à 2/10 en rapport avec une hémorragie maculaire
  . Echec du traitement: 4 mg/m2 de Vincristine en 2 injections (1 et 8 août)

Le 12 août examen neurologique (Pr Ag. MASSON), déficit bilatéral modéré de la force musculaire des loges antero-externes, très discrets troubles sensitifs objectifs distaux des membres inférieurs.

Le 17 août crise comitiale généralisée; protéinorachie (0,80 g/l) alors qu'elle s'était normalisée entre deux (0,30 g/l le 2 aout) elle survient 9 jours après la dernière Vincristine, et après une dose totale de 7 mg/m2 en 5 semaines

Lelendemain état de mal de 24 heures. Les jours suivants on note un état stuporeux, une palilalie des réponses non adaptées. Protéinorachie à 0,55 g/l le 19 août. Le 21 août essai nouveau traitement : Cytosine - Rubidomycine

- Hospitalisé à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 24 août au 4 septembre 1967

. La blastose médullaire ne cède pas : 92 %

. on relève des antécédents psychiatriques familiaux et des antécédents personnels de comitialité jusqu'à l'âge de 9 ans

. on assiste à des épisodes d'agitation maniaque caractérisée attribués à la corticothérapie (160 mg/j de Cortancyl)

. le déficit a gagné la racine des membres inférieurs et atteint , de façon discrète, celle des membres supérieurs

. hypoesthésie superficielle à tous les modes, discrète, des membres inférieurs

. Gros troubles de la sensibilité profonde (perte du sens de position des orteils, astéréognosie, préhension aveugle très perturbée).

. Abolition des réflexes aux 4 membres

Cette atteinte neurologique s'aggrave pendant le séjour à la Salpêtrière : le déficit atteint des territoires antérieurement indemnes (mains, avant-bras) et s'aggrave dans les autres : ne peut plus s'asseoir sans aide, ne peut décoller le talon du lit, la voix devient éteinte.

. P.L. : 2,4 éléments, frottis négatifs, 0,45g/l de protéinorachie au Sicard (0,87 g.l de protéines totales au Lowry), 12 % de γ globulines , sucre 0,45 g/l

. E.E.G. altéré : signes de souffrance cérébrale à expression surtout hémispherique droite, sans foyer précis

. E.M.G. : examen électrique sensiblement normal; dans tous les muscles explorés le trace de contraction volontaire est de type intermédiaire avec parfois des potentiels polyphasiques

. Vitesses de conduction (cubital gauche) : 51-52 m/s

. Pas de bloc neuro-musculaire

- De retour à St Louis (4/9 - 5/10/67)

. la blastose n'est enrayée par aucune des diverses thérapeutiques

. la voix devenue bitonale, est rapportée par l'O.R.L. à une hémiparésie du larynx gauche

. Aplasie, complications infectieuses , décès le 5 octobre

Au total, leucose aigue lymphoblastique chez un homme de 34 ans. Décès après 3 mois 3 semaines d'évolution qui fut émaillée :

. d'un accès maniaque dû à la corticothérapie

. d'accidents de la Vincristine : neuropathie péripherique extensive, crise comitiale et état confusionnel post-critique.

N° 12 D.... Renée B 5110
Professeur Jean Bernard

Fillette de 12 ans. Décembre I966 : altération générale, fièvre pâleur.

- Hospitalisée à St Louis le 14.12.I966
. 36 kgs pour 1,47 m (S: 1,2 m2); polyadénopathies, hépato-splénomégalie; hémorragies gingivales, examen neurologique normal.
. F.O. : oedème papillo-rétinien discret à droite, hémorragies rétiniennes abondantes, maculaires et sus-papillaires à gauche.
.hypofibrinémie (1,20 g/l), déficit en facteurs V,VII, IX
. 7 g hémoglobine 1000 GB (35 % PN) 55 000 plaquettes
. splénogramme 25 % lymphoblastes, métaplasie myéloïde
. Moelles très pauvres, 1% de blastes, mais la 3e ponction ramène 37 % de lymphoblastes
. Diagnostic : leucose aigue lymphoblastique pauci leucosique remarquable par l'importance de l'aplasie et la métaplasie myéloïde de la rate
. Cortancyl, Vincristine, Rubidomycine. Rémission complète le 4 janvier I967. Purinethol et Methotrexate en entretien, cures de Methotrexate intra-rachidien systématique.
- C'est en pleine rémission que surviennent une série d'accidents neurologiques
1) le 20 avril I967 à l'hôpital d'enfants de Margency
. survenue brutale de : pâleur, fixité du regard, catatonie
. dernière Vincristine le 4 mars : 2,4 mg. Dose totale depuis le début 10 mg/m2
. A St Louis : reflexes un peu diminues aux membres inférieurs, quelques myoclonies de la face et des membres supérieurs. P.L. , E.E.G., F.O., strictement normaux
. régression des signes en 24 h. Réinduction du 2e mois.
2) Le 27 mai I967 épisode " comateux" de 24 heures, rigidité globale, pas de reaction au pincement. F.O. et E.E.G. normaux, P.L. normale hormis une albuminorachie à 0,60 g/l. Amnésie de l'épisode Dernière Vincristine : 5 mai . Dose totale : 13 mg/m2
3) Le 31 mai I967 épisode identique au précédent , P.L. normale
A St Louis on met en évidence de grosses perturbations affectives : abandonnée par ses parents, élevée par sa grand-mère et, depuis sa maladie, vivant à l'hôpital d'enfants de Margency, elle exprime une angoisse diffuse, un isolement affectif primordial revenant constamment tant à l'entretien qu'à travers les histoires du " Thematic Apperception Test", une insécurité permanente. Le niveau intellectuel est très bas, inférieur au cours préparatoire. On cherchera dès lors à fournir à cette enfant des liens affectifs stables avec une personne donnée.

- Elle esthospitalisée à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 3 au 14 juin I967 :
. toujours en pleinerémission
. réflexes rotuliens faibles, achilléens abolis (1 mg:M2 de Vincristine le 25 avril, 2 mg/m2 le 5 mai)
. Le 5 juin : mutique, akinétique, catatonique, myoclonies péribuccales et des doigts des deux côtes, spontanées et provoquées par le maintien des attitudes; crise de tétanie au cours d'une hyperpnée
. Le 6 juin : léthargique, regard fixe, ne répond à aucune stimulation; mise debout donne l'impression de dormir debout; myoclonies de la racine des membres
. Le 7 juin tout est rentré dans l'ordre
. P.L. 7,2 lymphocytes/mm3, 0,35 g/l de protéines au Sicard

3 % de γ globulines.

- E.E.G. subnormal (contenu lent antérieur un peu abondant)
- l'E.M.G. objective un discret processus neurogène périphérique
- Recherche de tétanie positive
- Vitesse de conduction (cubital gauche)51-53m/s
- la tétanisation du nerf cubital gauche à 30 c/s montre un allongement des latences et une chute d'amplitude de la réponse musculaire en faveur d'un bloc neuro-musculaire.

Des épisodes identiques se reproduiront le 28 juin et le 27 juillet I967, ils cesseront ensuite définitivement, malgré la poursuite du même traitement

- L'évolution ulterieure est marquée

1) sur le plan hématologique par une rémission persistante jusqu'en juin I969; les réinductions systématiques se font par le même protocole, on pratique une immunothérapie specifique de février à mai I969

Mais en juin I969 c'est la rechute, clinique et hématologique. Rémission complète obtenue avec le même protocole associé à 8 injections d' Asparaginase.

2) sur le plan neurologique :

- une baisse de l'acuité visuelle de l'oeil gauche est en rapport avec un fin piqueté hémorragique de la macula (juillet 67)
- épisodes de blastose méningée
  - le 1er octobre I967: 73 blastes, sucre et albumine normaux
  - en décembre I968 413 éléments, sucre et albumine non dosés
  - en avril I969 350 éléments (lymphocytes et blastes) et 1,20 g/l de protéinorachie, sucre normal

Cette détermination s'accompagne d'une discrète parésie faciale gauche

- Tous ces épisodes réagissent vite au methotrexate local
- Au décours de ce dernier épisode poussées de protéinorachies isolées : 1,50 g/l et 6,30 g/l (22 mai I969) qui ne sont plus retrouvées aux examens ultérieurs

Au total leucose aigue lymphoblastique chez une fillette de 12 ans suivie 2 ans 1/2

- du 4 e au 7 e mois de la maladie : épisodes de stupeur catatonie, myoclonies
- aux 10 e, 24 e, et 28 e mois de la maladie épisodes de blastose méningée, le dernier accompagné d'une parésie faciale
- Enfin neuropathie periphérique minime de la Vincristine comportant en particulier un bloc neuro-musculaire.

N° 13 P.... Georges B 486
Professeur Jean Bernard

Homme de 42 ans. Décembre I965 : incision d'un phlegmon du plancher de la bouche; complications hémorragiques post-opératoires.

- hospitalisé le 18/12/I965 à St Louis
  - 63 kgs pour 1,70 m; S = 1,6 m2; pâleur, asthénie, hépatomégalie
  - 2 500 000 GR, 2 200 GB (85 % blastes) 120 000 plaquettes
  - Moelle riche avec 93 % de blastes cytologiquement inclassables
  - Cytochimie en faveur d'une leucose aigue de type histio-réticulo-monocytaire
  - examen neurologique normal; 1 g d'albuminorachie à la

PL (avec 0,1 élément, sucre 0,60 g/l)

. F.O. flou du bord nasal

. inefficacité du traitement par la cytosine, arrêtée au bout de 17 jours; si le PL se normalise (0,30 g/l d'albumine le 29 décembre) on assiste à une aggravation du fond d'oeil : pré-stase puis stase confirmée (1/1/66) sans hémorragies.

. Subictère vers le 10 janvier, avec hyperbilirubinémie indirecte sans élévation des transaminases

. le 15 janvier 1966 quadruple traitement : Cortancyl, Purinethol, Methotrexate IV, Vincristine, avec 2 mg/m2 du dernier produit. Les jours suivants: aplasie, septicémie à Friedlaender, ictère, hoquet, surélevation de la coupole diaphragmatique droite, au F.O. hémorragies en nappe, arrondies à centre blanc, le long des vaisseaux (les papilles sont redevenues normales); bientôt épisodes de bouffées délirantes, état désespéré

. Malgré l'aplasie , 2e cure à mi-dose le 26 janvier (avec 1 mg/m2 de Vincristine);

. crise faciale droite avec généralisation secondaire le soir même.

. le 27 et les jours suivants amélioration progressive et spectaculaire de tous les troubles. Episode d'incontinence d'urines nocturne d'une dizaine de jours. P.L. 1 élément, 0,45 g/l d'albumine, 0,85 de sucre. E.E.G. ralentissement global de l'activité de base

. 3 e cure à mi-dose (1 mg/m2 de Vincristine) le 5 février

. 11 février 1966 : Rémission complète

. Examen neurologique le 12 février : areflexie achilléenne, diminution distale de la force musculaire des membres inférieurs

P.L. (15/2): à nouveau albuminorachie isolée à 0,80 g/l

- Hospitalisé à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 25 février au 9 mars 1966

. déficit de la loge antéro-externe des jambes des 2 côtés

. abolition de tous les reflexes

. aucun trouble subjectif ou objectif des sensibilités

E.M.G. "dans les muscles explorés (jambier antérieur gauche 1er inter-osseux dorsal gauche, deltoïde droit) le tracé de contraction volontaire est un peu anormal, plutôt de type myogène. Aucun aspect d'appauvrissement ni de sommation temporelle".

. vitesse de conduction : 47 m/s

. pas de signes de bloc neuro-musculaire.

- La rémission persiste 31 mois jusqu'en octobre 1968

. émaillée d'un ictère par hépatite (1 400 u transaminases) en avril 1966, guérissant en un mois

. La Vincristine est poursuivie; en 1966 : 10,8 mg/m2 supplémentaires, en 1967 : 10 mg/m2; les reflexes sont toujours abolis aux membres inférieurs, avec un discret deficit distal. On constate même parfois (novembre 1967) la réapparition des réflexes des membres inférieurs, mais transitoire; un contrôle de P.L. à cette date est normal.

. en decembre 1967 : douleurs fulgurantes typiques des membres inférieurs qui apparaitraient un mois après les cures de réinduction et disparaitraient au moment des injections.

. en août 1968 la Vincristine est définitivement suspendue (après 4,3 mg/m2 supplémentaires) le malade se plaignait depuis mai d'une faiblesse croissante des membres inférieurs (difficultés à se lever d'un siège, à monter les escaliers).

. E.M.G. (septembre 1968) " processus neurogène périphérique distal des membres inférieurs sans signes d'évolutivité".

- Rechute (la 1ere) en octobre I968; 17 puis 40 % de blastes dans la moelle, que la Rubidomycine échoue à enrayer complètement. A nouveau reflexes présents , faibles.

. Jusqu'en juillet I969 (dernière consultation) on assiste à une " curieuse stabilisation" avec une blastose médullaire en permanence autour de 20 %

. P.L. (juillet 69) : à nouveau albuminorachie à 0,60g/l sans autre anomalie

. au F.O. (juillet I969) image d'engagement périvasculaire au niveau de la papille

Au total leucose aiguë histio-réticulomonocytaire chez un homme de 42 ans, suivie 3 ans 1/2. Evolution émaillée de complications centrales et périphériques de la Vincristine. Fréquentes poussées d'albuminorachie isolée.

N° 14 L.... Louis A 9050
Professeur Jean Bernard

Homme de 40 ans. Asthme depuis I958 traité par la triamcinolone au long cours

Juillet I965 consulte un cardiologue pour le cortège fonctionnel d'un syndrome anémique. L'hémogramme suspecte le diagnostic 2 200 000 GR, 44 000 GB (70 % lymphoblastes) 7 transfusions et 60 mg de Cortancyl à partir du 1er août

- Hospitalisé à St Louis le 11 août I965

. 71 kgs pour 1,70 m, surface 1,8 m2; hépatomégalie (2 travers de doigt)

. Hémogramme normal

. 79 % de blastes dans la moelle dont l'aspect et les réactions cytochimiques sont ceux des lymphoblastes

. Diagnostic :leucose aigue lymphoblastique

. traitement : 210 mg de Cortancyl pro die

Vincristine: 1 mg/m2 le 17 août
2 " " " 25 "
2 " " " 1er septembre
2 " " " 8 "
2 " " " 15 "

- L'évolution est marquée :

- par la résistance au traitement : après la baisse initiale de la blastose médullaire, celle-ci se maintient à une sorte de plateau (entre 10 et 20 %) au-dessous duquel on ne peut descendre

- par des accidents neurologiques

. le 6 septembre les achilléens sont abolis, les rotuliens sont très faibles

. vers le 10 septembre la force musculaire des membres inferieurs diminue; violentes douleurs abdominales

. après la 5ème injection de Vincristine , se plaint de curieuses sensations des membres inférieurs (tout tournait dedans)

17 septembre : malaise avec cyanose et sensation lipothymique bientôt suivi de 2 accès maniaques aigus, regressifs sous neuroleptiques . Baisse du Cortancyl

. 2. septembre : alopécie

. Le 23 septembre le Pr. CAMBIER authentifiait l'accès maniaque (euphorie, logorrhée,peristantes) et notait : diminution de la force des racines des 2 membres inférieurs, fourmillements des extrémités, abolition des réflexes des membres inferieurs.

Un essai de traitement par : cytosine; Methotrexate, Purinethol est également infructueux.

- Hospitalisé à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 24 septembre au 15 octobre 1965
  - déficit de la force musculaire des 2 membres inférieurs, plus net à droite, global mais très marqué aux racines
  - amyotrophie quadricipitale marquée
  - élément très net, myasthéniforme de fatigabilité (mais test au Tensilon négatif)
  - réflexes abolis aux membres inférieurs, difficilement retrouvés aux membres supérieurs, sinon abolis (Pr. Ag. MASSON)
  - paresthésies très pénibles des 4 extrémités, de la langue et de la cavité buccale; le frottement du dos des pieds les réveille; il n'y a pas de troubles sensitifs objectifs; pas de troubles du sens arthrokinétique; le diapason est moins bien perçu au pied droit.
- E.M.G. " pas de signes neurogènes périphériques; les anomalies dans la mesure où elles existent, sont plutôt de type myogène" (Pr. H.P. CATHALA)
- Vitesses de conduction du cubital gauche : 53-55 m/s
- Biopsie musculaire (court péronier latéral) normale
- Biopsie nerveuse (branche superficielle du musculocutané). Inclusion en paraffine et congélation. Colorations : Loyez, Hémat. éosine, hémat. phlox - safran, Bodian, Luxol.

" il existe d'assez importantes lésions nerveuses; un certain contingent des gaines myéliniques a perdu son affinité tinctoriale pour l'hématoxyline. On observe des aspects de fragmentation, de liquéfaction de la myéline. Sur des coupes transversales colorées au Bodian Luxol très peu de fibres se colorent normalement. Conclusion : processus neuropathique à forte prédominance sur les nerfs sensitifs". (Pr. Ag. ESCOUROLLE - Laboratoire Charles Foix n° 2110)

- L'E.E.G. est très altéré, montrant des signes de souffrance cérébrale à expression diffuse, sans signes en foyer, sans signes de la série comitiale.

De retour à St Louis le 15 octobre la blastose ne cède à aucune thérapeutique. Fièvre , délire. Le patient est rendu à sa famille dans un état désespéré

Au total, leucose aigue lymphoblastique chez un homme de 40 ans ayant évoluée en 2 mois vers la mort. Elle fut émaillée

- d'accidents de la corticotherapie
  - accès maniaque
  - myopathie probablement facilitée par la triamcinolone à long cours
- d'une neuropathie périphérique de la Vincristine.

N° 15 P.... Jean Pierre B 1109

Professeur Jean Bernard

Jeune homme de 19 ans, août 1965 : algies dentaires et osseuses , fièvre

Hospitalisé à St Louis du 25 septembre au 26 octobre 1965

- 55 kgs pour 1,67 m, surface 1,6 m2
- purpura, adénopathies cervicales, axillaires, splénomégalie 2 500 000 GR, 8,5 g d'hémoglobine; 46 000 GB (98 % de blastes) 5 000 plaquettes
- 100 % de blastes dans la moelle dont l'aspect cytologique et cytochimique est celui de lymphoblastes.

. Diagnostic : leucose aigue lymphoblastique
. P.L. normale (0,5 éléments, 0,17 g/l d'albumine, 0,65 g/l de glycorachie
. 165 mg de Cortancyl
Vincristine : 1 mg/m2 les 3 et 10 octobre
2 mg/m2 les 19 et 25 octobre
4 mg/m2 les 12 et 19 novembre
Diminution des réflexes fin octobre
Douleurs abdominales le 26 novembre
. Rémission complète en novembre
. Purinéthol et Méthotrexate en entretien

- En décembre 1965 répparition de la splénomegalie, isolée, non spécifique à la ponction
- Réinduction du 2 e mois en janvier 1966
Rémission complète mais splénomégalie persistante
P.L. normale (2,5 éléments ; 0,25 g/l d'albumine; 0,70 g/l sucre)
Cortancyl Vincristine (doses Vincristine non précisées)
- Mars 1966 : rechute clinique et hematologique (97 % de blastes dans la moelle)
- Résiste complètement au traitement de Cortancyl (300 mg) et Vincristine malgré
2 mg/m2 le 4 mars
3 mg/m2 le 11 mars
4 mg/m2 les 17 et 25 mars
- Complications neurologiques
. le 12 mars diminution de la force musculaire aux extrémités des membres supérieurs et inférieurs; réflexes tendineux abolis sauf les bicipitaux et tricipitaux très faibles
. 25 mars : violentes douleurs abdominales
. 1er avril: diminution globale de la force musculaire mais plus marquée aux extré ités des membres , amyotrophie , abolition de tous les réflexes sauf des tricipitaux, très faibles
- Blastose méningée le 7 avril : 871 blastes , albumine 0,45g/l sucre 0,80 g/l régressant en 15 jours avec une centaine de mg de méthotrexate intra-rachidien. P.L. (24-4) : 3 éléments
Paralèlement 7 injections de Rubidomycine permettent d'obtenir fin avril une rémission complète
- Le 4 mai 1966, en pleine rémission
. céphalées à 2 h du matin, perte de connaissance brutale à 7 heures
. à l'examen ; coma calme , profond, sans signes neurologiques nouveaux, examen oculaire et F.O. normaux; hyperthermie à 40° polypnée superficielle avec battement des ailes du nez et cyanose
P.L. : 9 éléments (quelques blastes), 0,10g/l d'albumine 0,65 g/l de sucre;
le coma est résolutif en une dizaine d'heures;
Le Pr. CAMBIER devait conclure à un coma post-critique;
2 e P.L. (12 mai) : 6 éléments, albumine : 0,16 g/l; sucre 0,60 g/l

- Le malade est hospitalisé à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 16 au 25 mai 1966
. la neuropathie périphérique s'est aggravée : la diminution de la force gagne la racine des membres supérieurs, sterno-cléido-mastoïdiens et trapèzes; pied varus équin gauche; areflexie des 4 membres; pas de troubles sensitifs
. atteinte des nerfs craniens : VI bilatéral, paralysie faciale périphérique droite, fourmillements de l'hémiface droite

. E.E.G. normal
. Gammagraphie normale, écho en place
. A l'E.M.G. le tracé de contraction volontaire est de type intermédiaire, fait d'unités polyphasiques dont la fréquence augmente à l'effort : atteinte neurogène périphérique diffuse.
- Vitesse de conduction motrice (cubital gauche): 42,5 m/s
- Reprise de la blastose médullaire

De retour à St Louis rechute confirmée (la 2 e), clinique et hématologique, reprise par la Rubidomycine. Mais dans l'aplasie qui suit se déclare unesepticémie à Friedlaender qui emporte le patient en 48 heures, le 6 juin, après 10 mois d'évolution

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE (Dr. RIPAULT St Louis)

.... En conclusion : " leucose aigue dont l'aspect cellulaire et la topographie hépatique aux espaces-porte est compatible avec une forme lymphoblastique; localisation uniquement médullaire et hépatique, régénération médullaire associée.

Infarctus pulmonaire bilatéral avec infection à coccis et dissémination au foie (où elle a entrainé des phénomènes d'insuffisance hépatique) et à l'estomac (où elle a provoqué des ulcérations probablement aggravées par les corticoïdes). Lésions hémorragiques viscérales diffuses".

ENCEPHALE

" Macroscopiquement aspect normal

Histologiquement : infiltration lymphoblastique siégeant uniquement au niveau de la pie-mère avec, par endroits, existence de petits raptus hémorragiques interstitiels traduisant un purpura cérébral.

Absence de localisation au niveau du tissu nerveux, absence de foyer hémorragique à son niveau.

Conclusion: localisation pie-mérienne de la leucose lymphoblastique".

Au total, leucose aigue lymphoblastique chez un jeune homme de 19 ans, ayant évoluée vers la mort en 10 mois. L'évolution fut émaillée :

- de 2 épisodes de blastose méningée
- d'une neuropathie périphérique dela Vincristine
- d'un coma post-critique
- d'atteintes multiples des paires craniennes.

N° 16 C... Jean Marie B 1001
Professeur Jean Bernard

Septembre 1962, 6 ans, fièvre et altération générale
Hospitalisé à St Louis
. Volumineuses adénopathies , hépato-splénomégalie, météorisme abdominal, circulation collatérale
. 1 800 000 GR, 47 000 GB (64 % blastes), 55 000 plaquettes
. moelle : 90 % de blastes (lymphoblastes)
. détermination méningée : 60 blastes, 0,50 g/l d'albumine, sucre normal, régressive avec 2 inj. I.R. de Methotrexate
. Cortancyl Methotrexate amènent une rémission complète en 22 jours
. Rémission d'un an.
-Septembre 1963
. en pleine rémission
. paralysie du VI gauche, oedème papillaire
. un millier de blastes à la PL, 2 g d'albumine, sucre normal

régressant vite sous méthotrexate I.R.

- Octobre 1963 : rechute hématologique (40 % blastes dans la moelle
  . PL normale
  . Rémission avec Cortancyl, méthotrexate I.V., Vincristine (8 mg/m2)
- Juillet 1964
  . en rémission persistante
  . perte de connaissance de quelques minutes, suivie d'une hémiparésie et de fourmillements des membres à gauche, avec fourmillements de l'hémiface droite
  . A St Louis l'examen est redevenu normal mais céphalées, oedème papillaire plus marqué à droite, disjonction des sutures à la radiographie du crâne
  . P.L. : un millier de blastes, 0,55 g/l d'albumine, sucre normal, régressant en 15 j sous méthotrexate I.R.
  . Traitement général : Cortancyl et Vincristine (7 mg/m2)
- Décembre 1964 : 2 e rechute hématologique (72 % blastes dans la moelle)
  . P.L. systématique objective une 4 e poussée méningée, : 45 blastes
  . Cortancyl-Vincristine 14 mg/m2 en 5 injections du 30 décembre 1964 au 26 janvier 1965. Rémission
  . Fin janvier complications de la Vincristine : alopécie, troubles digestifs, déficit des racines des membres inférieurs. Ils seront régressifs et, malgré 33 mg/m2 supplémentaires donnés au cours des 6 réinductions de 1965, on ne signalera pas d'autre intolérance.
- En 1965
  . la rémission persiste
  . mais les P.L. systématiques au cours des réinductions montrent des poussées de blastose méningée (mai, juillet, septembre, novembre); Les L.C.R. ne revenant jamais à la normale entre les poussées on ne peut parler de récidives à chaque fois : il s'agit plutôt d'une blastose méningée subcontinue, depuis janvier 65 jusqu'à l'épisode terminal.
  . En novembre, elle s'accompagne d'une méningite à entérocoques, remarquable par sa latence clinique (à peine un discret train de fièvre)
- Janvier 1966
  . céphalées conduisant à la P.L. : 410 blastes, 0,65 g/l d'albumine, 0,80 g/l de sucre
  . puis bientôt rechute hématologiqie (58 % blastes)
  . échec de la Vincristine (2 mg/m2)
  . Rémission complète en 10 jours avec la cytosine
- Début mars 1966
  Rechute hématologique (la 4 e) enrayée en 3 semaines par la cytosine
- Fin mars 1966 aggravation neurologique en pleine rémission.
  . céphalées, vomissements, 40 puis 180 blastes à la PL, F.O. normal
  . 15 avril : plafonnement du regard, troubles du comportement, mydriase bilatérale. La blastose méningée s'amende mais l'albuminorachie croît.
  . 19 avril : hémiplégie droite, incontinence sphinctérienne.
  . E.E.G. (19/4) " sur un tracé de base désorganisé et surchargé d'ondes ¦ intermittentes, activité pathologique lente et

ample intriqué de grandes pointes lentes sur les régions bi-frontales avec une prédominance gauche modérée."

. Quelques séances de radiothérapie encéphalique sans effets.

- Hospitalisé à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE du 30 avril au 5 mai 1966
  . hémiplégie droite à prédominance crurale, sans troubles sensitifs,
  . réflexes vifs et dif uses aux 2 membres inférieurs, Babinski bilatéral
  . Grasping droit, "Moria " rires immotivés, impatience et aggressivité anormales
- Gammagraphie (Dr. PLANIOL) à la S.A.I. : pas de foyer d'hyperactivité au comptage, mais au gammaplanigramme : minime assymétrie diffuse au profit de la région frontale gauche
- Echoencéphalogramme : minime déplacement de 1 mm vers la droite

De retour à St louis
. persistance des troubles neurologiques malgré nouvel essai de radiothérapie et essai thérapeutique de B C N U
. 13 juin : rechute médullaire (27 % de blastes)
. 14 juin : coma, atrophie optique bilatérale au F.O.
Une tentative de P.L. provoque un épisode d'hyperextension de la nuque avec respiration stertoreuse
Décès sans vérification.

Au total leucose aigue lymphoblastique chez un garçon de 6 ans décédé après 3 ans 1/2 d'évolution
- émaillée d'une dizaine d'épisodes de blastose méningée et d'une méningite à entérocoques
- d'atteinte des paires craniennes et d'une atrophie optique terminale
- d'une hémiplégie droite survenue au décours de la 10 e blastose méningée, avec foyer à la gammagraphie
- d'une minime neuropathie périphérique de la Vincristine.

N° 17 V.... E (1)
Professeur MAJOUNINE

En janvier 1955, à 26 ans, apparition d'un diabète insipide Le malade était admis deux mois plus tard à la Clinique Propédeutique de l'Hôpital Broussais (Professeur Pasteur VALLERY-RADOT). La diurèse qui oscillait alors entre 5 et 7 litres par jour, était réduite à 4 litres par le régime déchloruré et à 1,5 litre par les diurétiques

(1) L'observation de ce malade a été rapportée dansla Thèse de Monsieur DELAPORTE " Contribution à l'étude du Diabète Insipide" Paris 1968

ercuriels et l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse; l'épreuve e la soif, enfin, était très mal supportée. L'hémogramme ne montrait lors qu'une légère neutropénie (51 % sur 3 600 GB par mm3)

Ce n'est qu'en août 1953 qu'une leucose aigue myéloblastique tait découverte à l'occasion d'une grave altération de l'état général t d'un priapisme. L'hémogramme montrait une importante anémie 2 000 000 GR, 50 % d'hémoglobine) et une hyperleucocytose considé- able 111 300 GB/mm3 dont 86 % de myéloblastes. Les transfusions t la radiothérapie splénique ne purent entraver l'évolution fatale ui survint le 18 septembre 1953.

Le diabète insipide persiste, inchangé jusqu'à la mort.

TUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE (CF/ 2217)

La vérification viscérale a mis en évidence de nombreuses dénopathies pré-aortiques et spléniques. Il existait une rate très olumineuse (720 g) ainsi qu'un foie de 2 900 kgs. Les poumons étaient égèrement congestifs et la base du poumon gauche était le siège d'une nfiltration marquée.

L'examen microscopique a révélé l'existence, dans ces di- ers viscères d'infiltrats vasculaires massifs, avec de nombreuses ellules leucosiques.

ETUDE DU CERVEAU : Le cerveau ne présentait pas de lésions acroscopiques appréciables. L'examen microscopique a été pratiqué près inclusion en celloïdine, coloration par l'hématéine-éosine, oyez, Nissl. Quelques fragments de petit volume ont été examinés après nclusion en paraffine.

Dans les méninges , on trouve fréquemment quelques thrombus eucémiques dans les veines de moyen calibre. Parfois, quelques cellu- es leucosiques, s'observent autour des veines thrombosées. Ces lésions ont toutefois très discrètes et n'offrent pas de topographie parti- ulière.

ETUDE DE L'HYPOTHALAMUS (faite sur coupes semi-sériées) n rencontre d'assez fréquents amas leucosiques intra-veineux dans les iverses régions du di-encéphale et dans la couche optique; de façon xceptionnelle, les cellules leucosiques essaiment au pourtour mmédiat des veines atteintes (il est possible que cet aspect soit rtéfactiel, provoqué par le rasoir). De toute manière ces infiltrats e sont pas massifs; ils n'entraînent pas de perturbations tissulaires e voisinage. En revanche, ils sont d'une abondance extraordinaire ans les vaisseaux du système porte infundibulaire; à ce niveau , tous es vaisseaux sont bourrés d'éléments leucosiques et leurs parois ont considérablement hypertrophiées, de telle sorte qu' à un faible grossissement l'hypothalamus semble infiltré de façon massive. En ait les amas de cellules myéloïdes sont tous intra-vasculaires, ne agnant que rarement la chambre péri-vasculaire; dans le parenchyme nter-vasculaire il existe une réaction gliale diffuse, mais celle-ci emeure légère et la structure de l'infundibulum demeure conservée.

LES NOYAUX SUPRA OPTIQUES sont le siège de lésions massives, ais d'une tout autre nature : la plupart des cellules ganglionnaires nt disparu; on ne voit plus en marge que quelques éléments petits t rétractés ou quelques uns pâles, gonflés, avec un noyau latéralisé; oute la surface du noyau est recouverte d'une gliose très nette; es lésions sont identiques des 2 côtés. En opposition avec ces lésions ellulaires considérables, il est frappant que les vaisseaux, dans ces erritoires ne présentent que de rares infiltrats leucosiques, en com- araison avec ceux du système porte.

LES NOYAUX PARA VENTRICULAIRES sont le siège d'une disparition euronale moins marquée, mais on y observe une prolifération micro- liale tout aussi intense. Les autres noyaux hypothalamiques sont

normaux. Le reste de l'examen est normal, réserve faite de la présence de thrombus leucémiques dans les veines des plexus et une très légère épendymite granuleuse.

ETUDE DE L'HYPOPHYSE : l'anté-hypophyse est normale; les éléments nerveux de la post-hypophyse sont normaux; on ne décèle que quelques amas leucosiques intra-vasculaires dans les veines dilatées de la partie postérieure de ce lobe.

N° 18 F.... Alexina B 3474
Professeur Jean Bernard

Femme de 68 ans. Altération générale, anémie et état sub-fébrile depuis quelques mois. Corticothérapie en ville.

Hospitalisée à St Louis le 4 octobre 1966

- minimes adénopathies cervicales et inguinales, hépatomégalie (3 travers de doigt); pas de splénomégalie; pas de syndrome hémorragique, examen neurologique normal; hématurie microscopique, protéinurie (0,30 g/24 h), urée sanguine 0,60 g/l; hypoalbuminémie (23 g/l). Fonction lombaire : discrète blastose (12 E/mm3) sans autre anomalie
- Hémogramme : 3 500 000 GR, 12 g hémoglobine, 72 800 GB (69 % hémoblastes, 2 % PN, 2 % lymphocytes, 20 % myélocytes, 7 % myélémie), 60 000 plaquettes
- 100 % de blastes dans la moelle
- cytochimie : PAS,peroxydases : rares blastes +,estérases pas de renseignements bien précis
- Diagnostic : leucose aigue myéloblastique
- Cytosine, Methyl Gag, Purinethol, Cortancyl, entrainent une rapide amélioration. Rémission complète : 24 octobre

Réhospitalisée le 26 décembre pour obnubilation progressive

. examen normal
. troubles métaboliques (hypokaliémie) dont la correction n'améliore pas l'état de conscience.
. albuminorachie (0,70 g/l) isolée et transitoire à la P.L.
. les données du méylogramme (33 et 46 % de blastes dans une moelle pauvre) font craindre une rechute
. l'apparition le 7 janvier 1967 d'un coma avec Babinski bilatéral conduit lamalade à la Salpêtrière

Le 11 Janvier 1967 dans le service de Monsieur le Professeur CASTAIGNE :

- l'état de conscience est très amélioré; discret déficit droit avec Babinski; surtout grande altération générale, malade fébrile, escarrifiée, placard lymphangitique de la jambe gauche, nombreuses ecchymoses
- protéinorachie à 0,80 g/l (Sicard) en l'absence d'autre anomalie de la P.L.; E.L.G. très altéré avec signes intenses et diffus de souffrance cérébrale sans localisation ; F.O. normal
- malgré la réanimation évolution fatale le 15 janvier 1967

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n ° 3771

Les lésions constatées sont extrêmement discrètes et elles consistent en quelques modifications gliales sous forme d'assez nombreux astrocytes à noyaux clairs, type glie d'Alzheimer, siégeant dans le pallidum

Il a été constaté assez fréquemment dans les espaces périvasculaires de la substance blanche, quelques corps granuleux

chargés d'hémosidérine traduisant l'existence de suffusions hémorragiques anciennes et discrètes. Enfin, au niveau de plusieurs racines médullaires, quelques cellules anormales d'allure leucosique, en nappes peu intenses ont été constatées.

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE GENERAL

Au niveau de la moelle sternale, infiltration importante par des éléments de la série myéloïde. Il en est de même au niveau de la rate. (190 g)

Au total leucose aigue myeloblastique chez une femme de 68 ans décédée après 3 mois d'évolution.

Discrète blastose méningée initiale. Coma et hémiparésie droite pré-mortem sans explication particulière à la vérification. Découverte d'infiltrats radiculaires assymptomatique cliniquement et éclairant à posteriori une albuminorachie isolée.

- II EME PARTIE : DISCUSSION -

-:-

I - GENERALITES

La fréquence des complications neurologiques au cours de leucoses aiguës est difficile à apprécier. Comme le souligne AGUERCIF, la définition même de ces complications varie d'un auteur à l'autre : certains excluent les hémorragies, d'autres les infections, les accidents terminaux, voire les déterminations méningées ([illegible]). La fréquence varie d'autre part, selon la nature des observations : cliniques, ou anatomo-cliniques.

R. LABAUGE et Coll. en 1963, trouvent en moyenne 14,4 % d'infiltrations leucosiques du système nerveux. Cette fréquence est plus grande à l'heure actuelle :

- NIES et Coll. : 14,5 % de déterminations méningées cliniques de 1953 à 1958, et 27 % de 1961 à 1963

- HAGHBIN et ZUELZER (1965) : 29,8 % d'atteintes du système nerveux central sur 205 leucoses aiguës ;

- HYMAN et Coll. (1965) : 26 % d'atteintes neurologiques centrales sur 205 leucoses aiguës ;

- CORRIE et Coll. (1968) : 12 % seulement de complications neurologiques centrales en 1958 - 1959, contre 60 % dans les années 1964 - 1965 (sur 921 leucoses aiguës étudiées de 1947 à 1960);

- MASERA et CARNELLI (1969) : 40 % d'atteintes neurologiques centrales sur 30 leucoses aiguës ;

- Dans un travail récent inspiré par le Professeur JEAN BERNARD, [illegible] et Coll. trouvent 43 % de déterminations méningées dans les leucoses aiguës lymphoblastiques et jusqu'à 62,5 % pour les observations dont le recul est le plus grand.

Les enfants sont surtout touchés, avec une prédominance masculine relevée par certains. Ces complications surviennent en effet, surtout dans les leucoses aiguës lymphoblastiques, particulièrement fréquentes à cet âge.

L'augmentation de fréquence a deux raisons essentielles :

1°) l'augmentation de la durée de vie de ces leucoses depuis les chimiothérapies nouvelles,

2°) la pratique de la ponction lombaire systématique. Ainsi parmi nos 18 malades, ce fut sept fois la pratique systématique de cet examen qui révélât la complication neurologique.

NIES, pense même que c'est là l'unique raison de cette apparente augmentation de fréquence. Il a en effet, comparé deux séries de malades (cf chiffres donnés plus haut) et il trouve que les fréquences deviennent identiques dans les deux séries si l'on fait appel aux seuls critères cliniques classiques du dépistage; De même, le pourcentage d'atteinte neurologique lors de la vérification anatomique est identique dans les deux groupes (38 % dans la première série de 150 patients, 38,5 % dans la deuxième série de 94 patients).

Pareillement, THOMAS, reprenant l'étude anatomique des 117 cas de MOORE et Coll. étudiés de 1953 à 1958, comparée à celle de 100 nouveaux cas étudiés de 1961 à 1963, ne trouve pas de différence statistiquement significative d'atteinte anatomique dans les deux séries.

Les complications neurologiques surviennent plus volontiers pendant les rémissions de la maladie :

- HYMAN et Coll. : 58 épisodes en rémission, 51 en rechute,

- EVANS : 54 % en rémission,

- CORRIE et Coll. : 63 % en rémission.

Parmi les déterminations méningées de nos observations, 78 % sont survenues en rémission.

II - LES INFILTRATS LEUCOSIQUES

I - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Il est habituel, avec L. ROUQUES, de distinguer l'infiltrat simple et l'infiltrat tumoral.

A - Les infiltrats simples.

1°) L'atteinte méningée est la plus fréquente

- C'est la duremère qui est le plus souvent touchée : dans 47 à 64 % des cas de THOMAS. Sa face interne est surtout atteinte au niveau du crâne, sa face externe au niveau du rachis, ce qui s'explique par le môde d'envahissement du système nerveux, de dehors en dedans (cf. physiopathologie), et par le fait que l'espace épidural est virtuel au niveau du crâne et réel au niveau du rachis.

- La leptoméninge est moins souvent touchée : dans 27 à 30 % des cas de THOMAS. Spécialement atteinte est la leptoméninge de la convexité et de la base des hémisphères, du tronc cérébral.

2°) L'atteinte du parenchyme

a) les différents aspects réalisés :

- Le plus banal, le plus constant est l'existence de manchons périvasculaires dans ces prolongements de l'espace sous-arachnoïdien que constituent les espaces de VIRCHOW - ROBIN (JEAN BERNARD et Coll., TANZER et Coll.).

- Isolés, ou associés aux précédents comme dans l'observation n° 3, on peut observer des nodules intra-parenchymateux plus ou moins volumineux.

- L'infiltration diffuse du parenchyme est exceptionnelle comme dans une observation rapportée dans la thèse de C. CHOLLEY.

b) la topographie de cette atteinte

- intéresse tout particulièrement les hémisphères cérébraux, surtout la substance blanche. Tronc cérébral, cervelet (comme dans l'observation n° 3 où l'infiltration réalisait une grosse tumeur circonscrite) ne sont pas épargnés.

La moelle est plus rarement touchée ; cependant NIEZABITOWSKI retrouve des infiltrats médullaires dans trois observations (sur 33 leucoses aiguës myéloblastiques), C. CHOLLEY en a rapporté un autre exemple.

- Il faut surtout insister (TANZER et Coll. , THOMAS,) sur la fréquente atteinte de certaines aires du plancher du IVe et IIIe ventricule : AREA POSTREMA, Tuber Cinéreum, (ce que les auteurs anglo-saxons dénomment les "non-neural areas" du cerveau) ; ces régions représentent comme on le verra, des points vulnérables de la barrière hémo-méningée.

- Pinéale, hypophyse, plexus choroïdes, ne sont pas épargnés.

3°) L'atteinte des nerfs craniens

est reconnue par tous les auteurs, comme très fréquente . Dans nos 18 dossiers, nous l'avons relevé 27 fois, chez 9 patients.

Celle des racines rachidiennes, l'est moins ; nous l'avons retrouvée dans deux observations anatomiques (observations 2 et 18). L'atteinte des ganglions spinaux a été observée par DICKENMAN et CHASON.

4°) L'atteinte des nerfs périphériques par les infiltrats leucosiques, est très rare. Dans l'observation n° 4, exceptionnelle, (neuropathie périphérique révélatrice), les éléments cellulaires sont disposés en coulée le long du périnèvre, dans l'endonèvre; ils étaient parfois groupés le long des parois vasculaires. Ces éléments avaient été interprétés différemment sur une biopsie nerveuse faite du vivant de la malade, avant que le diagnostic ne fût porté sur les données hématologiques ; leur nature leucosique ne fût établie qu'à une lecture ultérieure.

B - Les infiltrats tumoraux

On en distingue deux variétés (L.ROUQUES) :

- L'infiltrat leucémique tumoral est habituellement rachidien, exceptionnellement chanien (deux observations citées par L. ROUQUES, un cas de MOORE et Coll.). Il se développe dans l'espace épidural, ne franchit pas la dure-mère et donne lieu à des manifestations cliniques en rapport avec la compression qu'il entraîne.

- Le Chlorome : il a deux territoires d'élection : le crâne (surtout chez l'enfant), plus rarement les vertèbres (surtout chez l'adulte).

La symptomatologie est,là encore, en rapport avec des phénomènes compressifs : paraplégie, paralysie des nerfs crâniens, exophtalmie.

C - Lésions associées

- Les hémorragies sont souvent associées aux infiltrats.

- Un oedème cérébral coexiste fréquemment, responsable en partie, de l'hypertension intra-crânienne fréquente chez ces malades.

- L'infiltration des méninges de la base peut être responsable de troubles de la circulation du liquide céphalo-rachidien, une hydrocéphalie de degré variable peut en résulter : NIES et Coll. la retrouvent 21 fois à l'examen de 94 cerveaux. D'autre part, une hypersécrétion de liquide céphalorachidien lors de l'infiltration des plexus choroïdes, une diminution de la résorption veineuse provoquée par les infiltrats périvasculaires, ont été avancées par certains (NIERI et Coll.).

D - Tous les auteurs insistent sur la fréquente dissociation anatomo-clinique :

- Découverte à l'autopsie d'infiltrats "muets" cliniquement (TANZER et Coll. HYMAN et Coll.).

- Inversement, un tableau clinique bruyant peut ne pas avoir de substratum anatomique. Dans l'observation 18, (un coma résolutif suivi d'une hémiparésie droite avec Babinski) la vérification faite quelques jours plus tard ne montrait pas de lésion significative. Cette deuxième éventualité est cependant beaucoup plus rare que la première (WILLIAMS et Coll.).

II - PHYSIOPATHOLOGIE

Le système nerveux est le plus souvent atteint par une colonisation des cellules blastiques sanguines. Cependant, certains soutiennent l'origine locale des infiltrats leucosiques, par métaplasie in situ à partir du système réticulo-histiocytaire cérébral.

A - La colonisation du système nerveux par les leucoblastes

est le mode d'envahissement du système nerveux reconnu par la plupart des auteurs (Pr. JEAN BERNARD, THOMAS, NIES et Coll. et bien d'autres).

1°) le système nerveux est le plus souvent colonisé à partir de la dure-mère. C'est de l'atteinte de la dure-mère que dépend celle des autres enveloppes et du cerveau, et l'infiltration dure-mèrienne est elle-même réalisée à partir des éléments qui traversent l'espace sous-dural (vaisseaux dure-mèriens et osseux, sinus veineux).

Ce n'est que secondairement que l'arachnoïde se laisse envahir à partir des nombreux éléments qui traversent la dure-mère ; les cellules blastiques prolifèrent ainsi dans les espaces sous-arachnoïdiens infiltrant de surcroit nerfs craniens, racines rachidiennes, et leurs gaines radiculaires.

La propagation au sein du névraxe se fait par des manchons périvasculaires dans les espaces de Virchow - Robin. Elle se fait également en certains endroits mal protégés par la barrière hémo-méningée déjà citée.

RALL considère en effet, que cette barrière est formée de trois constituants de valeur inégale (en ce qui concerne du moins le cas très particulier des infiltrats leucosiques) :

- une barrière hémo-parenchymateuse constituée par les pidds des astrocytes qui se rejoignent au contact des capillaires: elle sépare le sang du tissu cérébral ;

- une barrière hémo-méningée proprement dite séparant le sang du liquide céphalo-rachidien au niveau de l'endothélium des plexus choroïdes. L'auteur considère ces deux barrières comme rééllement efficaces.

- une barrière cérébro-méningée représentée par l'épendyme qui sépare le liquide céphalo-rachidien du tissu nerveux ; sa valeur est beaucoup moins efficace en particulier dans ces régions du IVe et du IIIe ventricule déjà mentionnées.

Pour étayer cette physiopathologie, THOMAS s'est fondé sur deux sortes de travaux : un travail anatomopathologique de 217 cas ; il compare dans un deuxième temps, ces lésions à celle des leucoses induites de la souris (leucoses L 1210).

a) Son étude neuropathologique a bien montré la prépondérence de l'atteinte duremèrienne (avec une fréquence globale de 56 %) l'atteinte leptoméningée vient au second rang (28,7 % des cas). Il existait toujours une corrélation significative entre cette infiltration méningée et d'une part, les manchons périvasculaires intra-parenchymateux et d'autre part, l'infiltration des "non-neural areas".

b) L'inocculation de cellules leucoblastiques par voies sous-cutanées à la souris d'expérience, ne produit d'autre part, de détermination méningée que si l'on prolonge la survie de l'animal ; les examens anatomiques répétés dans le temps, montrent bien alors la réalité de cette succession chronologique : atteinte duremèrienne, atteinte leptoméningée et parenchymateuse.

2°) Un autre mécanisme d'envahissement du système nerveux

peut arriver lors d'une "crise blastique" : la leucostase intense provoque une effraction directe de la barrière au sein du parenchyme, permettant la constitution de nodules intra-cérébraux leucémiques, souvent associés à des hémorragies. THOMAS incrimine ce mode d'envahissement du système nerveux dans 11 % de ses cas. Il n'observe aucune corrélation entre ces lésions et l'infiltration méningée.

3°) Il est enfin des nodules intra-parenchymateux isolés dont la pathogénie est obscure.

B - <u>L'orgine locale, par métaplasie in situ</u>

des infiltrats leucosiques est avancée par certains. La production de cellules blastiques dans le système nerveux ne serait qu'un aspect d'une mutation brusque de l'hématopoïèse dans tout l'organisme. Cette hypothèse manque de bases bien établies. Cependant, pour KAPPERS, une hématopoïèse à partir des plexus choroïdes et du mésenchyme des leptoméninges existerait chez l'embryon humain, et il serait possible de provoquer expérimentalement chez le cobaye par injection intra-veineuse de Méthyl-violet, une prolifération d'histiocytes, de lymphocytes et de polynucléaires dans le stroma des plexus choroïdes.

C - Le problème de la neuro-lymphomatose

(J. LHERMITTE, et J.O. TRELLES 1934 ; R. GARCIN 1953)

- On a décrit ainsi une infiltration lymphoblastique et à un moindre degré plasmocytaire des nerfs périphériques (J.LHERMITTE), des nerfs périphériques, des méninges et du système nerveux central (R. GARCIN), sans atteinte viscérale, par analogie avec la neuro-lymphomatose des gallinacées et en opposition avec les complications nerveuses des leucémies (où il existe une atteinte viscérale). Les protocoles anatomiques n'emportent pas toujours la conviction et dans l'observation de R. GARCIN, il existait des lymphoblastes dans la moëlle osseuse du rocher.

- DRAGANESCO a compliqué récemment la nosologie de cette entité en parlant de neuro-lymphomatose à propos d'une atteinte neurologique ascendante avec troubles respiratoires survenue pendant la rémission d'une leucose aiguë reconnue quatre mois auparavant. La distribution particulière des infiltrats (espace périvasculaire de la moëlle, hile du cervelet, calotte pontine et bulbaire sous l'aréa postréna, hypothalamus antérieur) lui fait conclure à la participation primitive du système réticulo-endothélial cérébral dans leur genèse. Ainsi la neurolymphomatose passerait-elle de la description d'une infiltration lymphoblastique particulière des nerfs à une théorie sur l'histogenèse des infiltrats leucosiques du système nerveux.

III - ASPECTS CLINIQUES

C'est le plus souvent chez un leucémique traité qu'apparaissent les complications, parfois lors d'une rechute, assez souvent lors des rémissions, pouvant s'accompagner dans ce cas de déterminations testiculaires (TANZER et Coll., HARDISTY et NORMAN).

C'est plus rarement lors de la première atteinte hématologique que la ponction lombaire systématique révèle les modifications du liquide céphalo-rachidien, comme dans trois de nos observations.

Il est encore plus rare que les déterminations neurologiques précèdent l'éclosion de l'hémopathie, posant un problème diagnostique. C'était le cas de deux de nos observations :

- observation 4 : neuropathie périphérique à gros nerfs qui précéda l'hémopathie de trois mois ;
- observation 17 : diabète insipide qui précéda la leucose de 7 mois.
- les paralysies faciales, unies ou bi-latérales, révélatrices sont classiques (L. ROUQUES) ; c'est parfois une sciatique qui précède l'hémopathie de 7 mois (J. BERNARD et Coll.); P.CASTAIGNE et A. HUBAULT ont rapporté une autre observation de diabète insipide inaugural. Il peut s'agir d'un coma (PH. CASTAN et J.DEHING), d'une exophtalmie maligne bilatérale (J. LENG-LEVY et Coll.) qui révèlent l'hémopathie.

Les manifestations neurologiques des leucoses sont multiples et parfois chez le même malade. Nous allons successivement étudier les complications neurologiques centrales, périphériques, réservant un chapitre spécial aux déterminations méningées qui constituent leur trait d'union.

A - Manifestations en rapport avec une atteinte du système nerveux central. (tableau)

1°) le syndrome d'hypertension intra-cranienne.

a) Il comporte cliniquement : céphalées, vomissements, oedème papillaire, somnolence voire léthargie, dans les cas complets ; il peut être plus souvent réduit à un seul de ces éléments. Chez l'enfant, il peut s'accompagner d'une distension des sutures à la radiographie du crâne, il peut être quelquefois réduit à des signes digestifs, un port particulier de la tête, une augmentation du périmètre crânien (TANZER et Coll.). La ponction lombaire n'est pas contre-indiquée, mais la compression jugulaire est à déconseiller.

b) Sa fréquence est grande : CORRIE et Coll. trouvent des céphalées, des vomissements, un oedème papillaire dans 83 % de leurs 118 épisodes neurologiques centraux ; des vomissements sont notés dans 80 % des épisodes de leucémie méningée de HARDISTY et NORMAN.

c) Sa signification n'est pas univoque.

- dans la grande majorité des cas, il est contemporain d'une méningite leucémique biologique et guérira avec la thérapeutique intra-thécale. Qu'on parle dans ces conditions de syndromes méningés (CORRIE) ou d'hypertension intra-crânienne au cours des leucémies méningées (TANZER et Coll.) revient à désigner les mêmes faits, car les signes physiques méningés classiques : raideur de la nuque etc... sont reconnus par tous comme très rares.

Parmi les dix épisodes que nous avons observés avec cette symptomatologie, cinq étaient contemporains d'une leucémie méningée.

- Parfois une hypertension intra-crânienne survient en dehors de ce contexte : dans l'observation 3, elle est survenue au décours de la troisième poussée de blastose méningée, et était en rapport avec une tumeur leucosique cérébelleuse circonscrite qui imposa un acte chirurgical ; chez la même malade quelque mois plus tard, un épisode de céphalées - vomissements, avec albuminorachie isolée, survenu peu avant le décès, pouvait être relié aux infiltrats occipitaux découverts à la vérification. Dans l'observation 5, ces épisodes étaient peut être en rapport avec un blocage basilaire. Dans l'observation 9, ils étaient en rapport avec l'hémorragie cérébro-méningée.

- Cette véritable hypertension intra-crânienne survient ainsi chez les patients qui ont déjà fait des déterminations méningées, et apparait comme une véritable complication : soit un blocage basilaire et dilatation ventriculaire comme certains protocoles autopsiques semblent le montrer (NIES et Coll. cf. supra),

soit infiltration parenchymateuse. Elle peut imposer des traitements neuro-chirurgicaux spéciaux ; son pronostic est très différent.

2°) Symptomes encéphaliques.

Convulsion et hémiplégie sont les manifestations les plus habituelles.

a) la comitialité est fréquente.

Elle est noté dans 8 % des complications neurologiques par NIES et Coll., HARDISTY et Coll. ; elle constitue 13 des 70 épisodes neurologiques des malades de A. ORSINI et Coll. Dans nos observations, nous avons relevé six crises comitiales généralisées et cinq crises focalisées ; deux fois des complications hémorragiques pouvaient être incriminées (observations 4 et 9) ; dans une observation il s'agissait d'un état de mal comitial, pré-terminal, avec hypertension intra-crânienne (obs. 5). Dans tous les autres cas, la thérapeutique par la Vincristine a parut en fait devoir être incriminée.

b) hémiplégie.

Nous en avons observé cinq :

- deux hémiplégies, post-critiques, régressèrent sans séquelle ; il s'agissait d'accident de la Vincristine (obs. 6 et 8).
- deux hémiplégies présentées par le même malade (obs. 16) étaient très certainement en rapport avec des infiltrats :
  - la première s'accompagnait en effet, d'une importante blastose méningée et régressa sous thérapeutique intra-thécale ;
  - la deuxième hémiplégie survint au décours de la dixième leucémie méningée ; elle était accompagnée de signes pyramidaux bilatéraux, d'un grasping droit, de troubles de l'humeur (moria). La gammagraphie montrait une fixation modérée de la région frontale gauche (hémiplégie droite). Elle persista jusqu'au décès survenu deux mois plus tard à l'occasion d'une ponction lombaire, alors que le patient avait sombré dans le coma.

- une hémiparésie droite (obs. 18) survint au décours d'un épisode comateux et n'eut pas d'explication à la vérification.

c) autres manifestations.

Nous avons observé deux fois des troubles sensitifs profonds (obs. 6 et 9),une aphasie et une paralysie faciale centrale (obs. 9), deux comas : un coma post-critique (obs. 15), un épisode comateux régressif, prémortel, inexpliqué (obs. 18).

Une observation plus particulièrement déroutante (obs. 12) : cette fillette présenta un certain nombre d'épisodes (6 en tout) marqués par une rigidité catatonique, avec léthargie, mutisme, myoclonie par épisodes, accompagnés parfois de tétanie ; elle était en pleine rémission, il n'y eut jamais de blastose méningée conco mitante

(l'albuminorachie a été une fois discrètement augmentée) ; l'électroencéphalogramme était normal pendant et entre les accès ; ceux-ci régressaient toujours en 24 - 48 heures. La responsabilité de la Vincristine fut évoquée ; on insista d'autre part, sur les gros troubles psychologiques de cette enfant, la carence affective de son éducation ; on remarqua la disparition des manifestations dès qu'on lui eût fourni des liens affectifs stables avec une personne donnée, et ce malgré la poursuite du même traitement.

Une symptomatologie des noyaux gris centraux est mentionnée dans certaines observations : dans une observation de J. BERNARD et Coll. une chorée accompagne une méningite blastique et guérie par Améthoptérine intra-rachidienne. L.REVOL cite une autre observation de choréo-athétose rebelle à la radiothérapie crânienne et persistante jusqu'à la mort.

d) Des troubles psychiques sont souvent notés.

Nous avons éliminé ceux en rapport avec la gravité de l'état général. Un syndrome confusionnel peut être en rapport avec une hypertension intra-crânienne. La corticothérapie peut induire des épisodes d'agitation maniaque comme dans deux de nos observations (11 et 14). M. SELINGMANN et Coll. insistent d'autre part, sur la perturbation fréquente du climat familial dans les foyers de ces malades, pouvant induire chez eux des troubles du comportement. KNISLEY a enfin rapporté des troubles psychiques chez ces malades en rapport avec une hypercalcémie.

3°) Les symptômes diencéphalo-hypophysaires.

Ils sont très fréquemment notés :

- A. ORSINI : trois atteintes infundibulo-tubériennes chez 29 patients.
- N. P. SULLIVAN : le syndrome hypothalamique est présent dans 12 % de ses complications neurologiques.
- C.D. HYMAN : ce syndrome est noté dans 13 % de ces complications.
- J.A. CORRIE : le retrouve dans 20 % de ses cas.

Il s'agit d'une augmentation d'appétit, véritable boulimie parfois, avec prise excessive de poids. Celle-ci peut s'accompagner d'hirsutisme et acnée (HYMAN). Dans toutes ces observations, l'effet de la corticothérapie a été exclu.

La fréquence de ce syndrome s'explique sans doute par la fréquente infiltration infundibulo-tubérienne (cf. physio-pathologie). Cependant CORRIE ne trouve cette infiltration que dans deux des cinq cas autopsiés. Dans l'observation de BASTRUP - MADSEN il existe à la vérification une infiltration étendue de l'hypothalamus et surtout des noyaux ventraux-médians.

Ainsi la courbe de poids doit être chez les leucosiques un élément important de surveillance (HARDISTY).

Un diabète insipide est beaucoup moins souvent rencontré. P. DELAPORTE, sur 212 cas anatomo-cliniques de diabète insipide de la littérature et 8 observations personnelles, trouve 14 observations de leucoses.

Notre observation 17 est un diabète insipide révélateur d'une leucose aiguë myéloblastique (elle est rapportée dans la thèse de P. DELAPORTE : obs. 3). A la vérification il existe une infiltration intra-vasculaire intense de l'hypothalamus par les cellules leucosiques, mais avec très peu d'éléments dans la chambre périvasculaire ; il existe surtout une raréfaction cellulaire intense des noyaux supra-optiques, avec prolifération microgliale, lésions retrouvées aussi, mais à un degré moindre, dans les noyaux paraventriculaires. L'hypophyse est normale.

Une infiltration anatomique de l'hypophyse sans diabète insipide est plus fréquente (comme dans les 15 observations de WILLIAMS et Coll.):

Certaines observations sont tout à fait exceptionnelles : exophtalmie maligne bilatérale (J. LENG-LEVY et Coll.),peut être en rapport avec une hypersécrétion de T.S.H. comme les auteurs en formulent l'hypothèse. J. GADRAT et Coll. rapportent l'observation d'un garçon de quinze ans atteint d'exophtalmie et dont la taille augmente de 10 cm. en deux mois.

4°) L'atteinte du tronc cérébral et du cervelet

est rare. Nous l'avons constaté dans l'observation n° 3 où un syndrome de la fosse postérieure apparaît au décours du troisième épisode de blastose méningée et s'accompagne tardivement de signes cérébelleux ; la gammagraphie montre un important foyer de fixation sous-tentoriel.

SULLIVAN note chez deux patients des signes cérébelleux . Un malade de C. CHOLLEY a une symptomatologie évoquant une ischémie du tronc basilaire : hémianopsie, paresthésies péribuccales et des membres, troubles de l'équilibre, impossibilité de parler ; une para-puis une tétraplégie se développent bientôt avec des signes cérébelleux, des paralysies des paires crâniennes et un oedème papillaire ; il existe une albuminorachie isolée à la ponction lombaire. Le diagnostic de l'hémopathie (leucose aiguë myéloblastique) n'est possible que 5 jours avant la mort. La vérification trouve une infiltration majeure des méninges et du système nerveux, particulièrement intense dans la moëlle cervicale ; dans le tronc, l'atteinte prédominait dans la calotte, l'infiltration cérébelleuse parenchymateuse étant plus discrète.

Tout à fait exceptionnelle et inattendue est l'observation de ROSMAN et Coll. : myélinolyse centro -pontique chez un leucosique de sept ans ; les auteurs discutent le rôle favorisant, dans la survenue de cette complication inédite, des antibiotiques, des infections et surtout des facteurs nutritionnels.

5°) L'atteinte de la moelle.

- des infiltrats intra-médullaires sont donc observés dans certains protocoles anatomiques (CHOLLEY, NIEZABITOWSKI).

- certaines observations réalisent une compression de la moëlle, surtout dans les leucoses aiguës myéloblastiques. L. REVOL l'a constaté 7 fois ; WILLIAMS et Coll. en ont rapporté 8 observations.

- L. REVOL a rapporté 2 observations de scléroses combinées chez ces malades, sans vérification anatomique. D'autres exemples en sont cités dans la littérature et avaient été examinés avec circonspection par L. ROUQUES.

6°) Le problème des comas terminaux.

Nous en avons observé dans 4 observations (2, 3, 4, 16) :

- Obs. 3 : Coma vigil au décours d'une récidive sanguine et méningée ; malgré le contrôle par les thérapeutiques de cette double détermination, il s'installe un coma terminal. La vérification objective de nombreux infiltrats (associés à des hémorragies) des régions occipitales.
- Obs. 16 : un coma s'installe deux mois après la constitution d'une hémiplégie droite qui résiste aux thérapeutiques. L'infiltration hémisphérique est probable en raison d'un foyer de fixation frontale gauche à la gammagraphie et en raison du mode de décès, survenu au cours d'une tentative de ponction lombaire.
- Obs. 4 : Le décès survient après plusieurs crises d'épilepsie généralisée et un coma de 5 jours. En dehors d'altérations neuronales terminales la vérification montre de petites plages d'hémorragies sous-arachnoïdiennes temporales.
- Obs. 2 : Un coma de 2 jours n'est expliqué par aucune lésion particulière du cerveau ; il est vraisemblablement en rapport avec les graves désordres généraux et respiratoires.

Ainsi sur 4 comas terminaux, 2 sont certainement en rapport avec des complications neurologiques déterminées, 1 probablement, le dernier pas du tout.

B - Manifestations en rapport avec une atteinte du système nerveux périphérique.(cf. tableau)

1°) L'atteinte des paires crâniennes (tableau)

a été observée chez 9 patients.

- dans les observations 10, 11 et 15, ces atteintes peuvent résulter de mécanismes relativement indépendants de la leucose (2 accidents de la Vincristine, 1 syndrome de Guillain-Barré), nous y reviendrons.

- 2 observations d'amblyopie étaient en relation avec des hémorragies maculaires (obs. 11, 12).

- Dans tous les autres cas, des infiltrats sont responsables : lorsque l'atteinte est contemporaine d'une leudémie méningée et régresse avec elle par la thérapeutique intra-thécale (obs. 6, 7, 12, 16,) cela paraît bien probable. Dans l'observation 1, l'atteinte des nerfs optiques puis la paralysie occulo-motrice sont survenues sans blastose méningée concomitante , mais l'amélioration de la vue par la thérapeutique intra-rachidienne rend cette infiltration bien probable. Dans l'obs. 4, la paralysie faciale fut spontanément régressive, elle accompagnait une neuropathie périphérique par infiltrats leucosiques.

La distribution des atteintes : nerf facial, occulo-moteurs, deuxième paire, cinquième paire est bien celle rapportée le plus souvent. La diplégie faciale (obs. 7) est bien classique. Nous n'avons pas enregistré de surdité, bien qu'elle soit notée fréquemment : 3 malades de J. BERNARD et Coll. , 6 malades de HYMAN. L'atteinte des nerfs mixtes est très rare, ainsi que celle du grand hypoglosse (1 malade de A. ORSINI).

Les paires crâniennes peuvent être enfin comprimées par un chlorome. Dans l'obs. de N. D'ERAMO et N. LEVY (double VI, III partiel bi-latéral, paralysie faciale centrale droite, XII droit sans amyotrophie), au cours d'un chlorome vérifié de la calotte crânienne, les paires crâniennes n'étaient pas directement lésées par la tumeur ; il existait des altérations multiples et circonscrites du névraxe.

2°) Les racines rachidiennes

sont fréquemment atteintes, plus souvent aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs, et principalement les dernières racines : parmi les malades de J.BERNARD et Coll. 5 présentent des douleurs sciatiques, 3 ont un syndrome de la queue de cheval, et 1 a une monoplégie brachiale C5 C6.Le malade de NAYRAC et Coll., au cours d'une crypto-leucose, évolue sur le mode d'une neuropathie à rechute avec albuminorachie et " pléïocytose " ; la vérification montre une grosse infiltration leucosique des racines de la queue de cheval.

Parmi nos observations, nous avons :

- une sciatalgie L5 (Obs. 6) chez un patient qui avait une blastose méningée modérée mais sub-continue.

- une atteinte polyradiculaire (Obs. 2) survenue au décours d'une blastose méningée avec sciatalgies, déficit assymétrique des membres supérieurs et inférieurs pour laquelle la vérification a confirmé l'infiltration des racines, modérée, car nettoyée en grande partie par le traitement intra-rachidien. Cette observation nécessite deux remarques :

- le patient présentait des douleurs pour lesquelles on avait pu évoquer une origine neurologique. Elles furent révélatrices de sa maladie, et entraînèrent son admission en neurologie. Elles étaient particulières par leur périodicité, leur durée, leur intensité considérable ; elles étaient manifestement en relation avec la maladie générale, s'amendant lors des rémissions, s'aggravant lors des rechutes ; mais elles n'avaient pas de relations avec la méningite leucoblastique : elles existaient avant, elles n'ont pas guéri avec ; ces douleurs, en général, n'avaient pas le caractère de douleurs radiculaires ; elles étaient, tout au moins en début d'évolution, curieusement influencées par l'alimentation ; elles rappelaient les douleurs des affections osseuses primitives ; la découverte de foyers de nécrose médullaire à certains prélèvements peut en partie les expliquer.

- Ce patient, au tout début de sa maladie, avait un réflexe rotulien droit diminué et une albuminorachie isolée à la ponction lombaire (0,50 g/l au Sicard) ce qui prend retrospectivement une certaine valeur.

- une observation enfin (18) avait quelques infiltrats radiculaires à la vérification anatomique. Il y avait eu, en début d'évolution, une discrète blastose méningée, mais la symptomatologie n'avait jamais comporté de manifestations radiculaires. Il faut souligner l'albuminorachie isolée (0,80 g/l au Sicard) constatée peu de temps avant la mort.

3°) <u>L'infiltration des nerfs périphériques</u>

est beaucoup plus rare. L'obs. N° 4 en est un exemple tout à fait particulier : neuropathie périphérique bilatérale et symétrique avec paresthésies et surtout grosse atteinte motrice avec amyotrophie, prédominant à la partie distale des membres inférieurs, atteignant progressivement la racines des membres inférieurs, les membres supérieurs, et troubles sensitifs profonds secondaires ; elle posait, en raison des données de la palpation, le problème des neuropathies à gros nerfs. Ce sont les désordres hématologiques apparus un mois avant la mort qui permirent de la rapporter à son étiologie véritable ; deux remarques sont nécessaires :

- le liquide céphalo-rachidien n'était pas normal : 52 puis 78 éléments faits de lymphocytes et de "quelques éléments plus gros difficiles à identifier" ; s'agissait-il d'une leucémie méningée méconnue ?

- cette neuropathie est survenue chez une diabétique ; existait-il une perméabilité anormale de ses nerfs périphériques ?

Les infiltrats leucosiques des nerfs périphériques sont rarement mentionnés dans la littérature ; peut-être sont-ils rarement recherchés. Ils étaient présents dans un des malades de C. CHOLLEY ;

dans l'observation de Th. ALAJOUANINE et Coll. il existe un infiltrat nodulaire dans l'espace interfasciculaire du sciatique.

4°) Certaines observations concernent des polyradiculonévrites

- dans l'observation de Th. ALAJOUANINE et Coll. il existe en dehors des infiltrats des nerfs, une infiltration des racines mais également quelques infiltrats dans les espaces périvasculaires des méninges, un infiltrat nodulaire du bulbe, et quelques autres infiltrats dans le reste du système nerveux central et dans les muscles. Cependant, les auteurs soulignent la discordance entre cette polyradiculonévrite bilatérale, symétrique, d'évolution ascendante et les infiltrats très modérés et répartis au hasard constatés à la vérification. Quelques tableaux cliniques identiques étaient trouvés par les auteurs dans la littérature ; lorsque les observations comportaient un protocole anatomique, celui-ci objectivait des infiltrations beaucoup plus massives.

- notre obs. 10 concerne un syndrome de Guillain-Barré apparemment authentique : polyradiculonévrite des quatre membres avec paralysie faciale et gros troubles de la sensibilité profonde, albuminorachie (0,60 g/l au Sicard), ralentissement important des vitesses de conduction, guérison sans aucune thérapeutique spécifique. Il n'existait rien en faveur d'une infiltration leucosique radiculaire. Le rôle direct de la Vincristine paraît improbable en raison de la semeïologie, de l'allure évolutive et des délais entre l'administration du médicament et l'apparition des troubles. On sait que le syndrome de Guillain-Barré est attribué souvent à un conflit immunologique : c'est bien en période de rémission que la malade a fait cette atteinte, c'est-à-dire qu'elle avait retrouvé alors en partie ses capacités immunitaires.

- LORENTZ DE HAAS a observé une polyradiculonévrite ascendante au cours d'une leucémie sans aucune infiltration leucosique décelable à la vérification.

5°) Les atteintes musculaires au cours des leucoses.

- Celles de la corticothérapie sont fréquentes chez ces patients ; elles sont présentes dans deux observations : dans l'obs. 8, l'atteinte, très discrète, se résume à un signe du tabouret. Dans l'obs. 14, un déficit important des racines avec amyotrophie quadricipitale se surajoute à une neuropathie de la Vincristine ; on remarque le rôle favorisant probable de la triamcinolone administrée de longue date pour un asthme.

- La pathologie musculaire en rapport avec les infiltrats leucosiques n'a jamais été très étudiée. BUERGER et MONTELEONE en ont entrepris l'étude dans un travail anatomique de 82 cas de leucémies et de "lymphomas" recueillis à partir de 700 autopsies avec prélèvement musculaire systématique. Ils trouvent fréquemment une infiltration leucosique, contrairement à la notion classique de la rareté des métastases musculaires. Cette infiltration était présente dzns 70 % des leucoses lymphatiques, 64 % des leucoses

monocytaires et 52 % des leucoses myéloïdes. Malheureusement, l'état clinique des malades n'est pas mentionné. Associées aux infiltrats ou en leur absence, des altérations aspécifiques sont fréquemment trouvées.

- EVANS et HILTON ont décrit une observation de polymyosite associée à une leucose aiguë à monocytes.

C - La ponction lombaire.

La méningite leucémique constitue le trait d'union des différentes complications neurologiques des leucoses aiguës.

1°) Techniques de recherche.

- Les techniques d'études du culot de centrifugation sont de plus en plus abandonnées car ce procédé n'est pas du tout sensible et lèse les cellules.
- Le procédé de la membrane millipore (DEL VECCHIO et Coll.) est beaucoup plus fin. Le liquide céphalo-rachidien est filtré sur une membrane dont les pores sont de 5 μ environ. Il permet, selon THOMAS, l'identification de l'atteinte méningée dans 68 % des leucoses aiguës lymphoblastiques et dans 47 % des leucoses aiguës myéloblastiques. NIES trouve par ce procédé une leucoblastose méningée dans 40 % des cas avec ponction lombaire normale par les techniques courantes. Il a d'autre part, testé la valeur de cette méthode : dans 90 % des cas avec liquide céphalo-rachidien "normal" et cytologie positive, il existait réellement une infiltration arachnoïdienne leucosique ; mais ce procédé n'est pas sans défaillance puisque NIES trouvait quand même 13 % d'infiltrations arachnoïdiennes dans les cas avec liquide céphalo-rachidien "normal" et cytologie négative.
- SKEEL et Coll. ont proposé plus récemment d'autres techniques; mais c'est surtout le procédé décrit par KOLAR et ZEMAN qui doit retenir l'attention en raison de sa grande simplicité (simple sédimentation du liquide céphalo-rachidien introduit dans une petite pipette à travers le trou d'un papier absorbant, les cellules se déposant directement sur la lame) et en raison des excellents résultats qu'il donne.

2°) A partir de combien d'éléments doit-on parler de leucoblastome méningée ?

NIES considère la méningite leucoblastique comme probable entre 5 et 10 éléments par mm3 et comme certaine au-dessus de ces chiffres. CORRIE parle de détermination méningée au-dessus de 5 éléments par mm3.

D'autre part NIES ne parle de rechute méningée que lorsque la récidive survient au-delà d'un mois, avec une ponction lombaire normale entre-deux.

3°) Circonstances de découverte

Nous rappelons qu'il peut s'agir de l'une quelconque des manifestations déjà vues et tout particulièrement du syndrome d'hypertension intra-crânienne qui ne contre-indique pas la ponction lombaire. Mais, c'est de plus en plus, lors d'une ponction lombaire systématique qu'on découvre la leucémie méningée. Ainsi parmi les 32 épisodes semblables qu'ont présenté 11 de nos 18 patients, ce fut 24 fois la pratique systématique de cet examen qui révéla l'atteinte.

La date d'apparition est variable : parfois précoce, contemporaine du début de l'hémopathie (3 de nos obs.), parfois tardive (25 mois après le début dans l'obs. 3). Cinq des épisodes se manifestèrent entre le 8e. et le 12e. mois.

Parmi ces 32 leucoblastoses méningées, 7 seulement sur 20 survienment en rechute hématologique.

4°) Description des anomalies du liquide céphalo-rachidien.

a) une augmentation de la pression est fréquemment trouvée lorsqu'on la mesure : dans 91 % des leucémies méningées de HYMAN, dans 64 % des cas de CORRIE.

b) L'augmentation des éléments est variable allant dans nos dossiers de 9 à 7.600 par mm3. Bien que soulignant l'absence de parallélisme entre les proliférations sanguine et méningée, certains (HARDISTY) établissent un rapport entre le taux des blastes du sang et celui des méninges comme s'il reflétait le taux de multiplication de la population leucémique.

c) L'albuminorachie est élevée, de façon moins constante et moins spécifique. Elle peut précéder l'élévation des éléments, nous l'avons observé une fois (obs. 7). Il faut donc répéter les ponctions lombaires devant une albuminorachie isolée. Néanmoins, qu'elle est la signification de cette dernière lorsqu'on ne constate malgré tout aucune élévation des éléments ?

- elle peut être la traduction d'une infiltration méningée quand même, comme dans l'observation de CHOLLEY. Dans notre observation n° 6, marquée par une détermination méningée modeste mais subintrante, de fortes albuminorachies surviennent en fin d'évolution avec très peu ou pas d'élévation des éléments, mais avec de graves complications oculaires (cécité, infiltration leucosique massive de la rétine).

- de même la découverte d'infiltrats radiculaires (obs. 2 et 18) éclaire à postériori des albuminorachies isolées, on l'a vu.

- dans certains cas elle traduit une infiltration parenchymateuse : dans l'observation 3, elle précède une fois la découverte de la tumeur cérébelleuse ; une autre fois, il semble qu'on puisse l'attribuer aux infiltrats cérébraux découverts à la vérification. Dans l'obs. 16, elle apparaît au décours d'une hémiplégie très probablement liée à une infiltration frontale gauche.

- - nous rappèlerons l'albuminorachie de l'obs. 10 : syndrome de Guillain-Barré;

- l'albuminorachie contemporaine de la radiothérapie encéphalique (obs. 3 et 6)

- dans l'obs. 12, de fortes albuminorachies (6,30 g/l) sont survenues en cours d'immunothérapie spécifique.

- dans 3 observations (8, 11, 13), des poussées d'albuminorachie sont survenues à divers moments de l'évolution sans que leur origine soit bien établie ; elles étaient parfois contemporaines d'accidents centraux de la Vincristine.

d) L'électrophorèse du liquide céphalo-rachidien (ROTHMAN et Coll.)

au cours des déterminations méningées montre une diminution de la préalbumine et une augmentation de l'albumine. Plus que l'élévation de cette dernière, les auteurs considèrent comme significative l'élévation du rapport : $\frac{\text{albumine du L.C.R.}}{\text{albumine sérique}}$. Ils pensent en effet que l'albuminorachie vient du secteur plasmatique traduisant une augmentation de la perméabilité de la barrière hémoméningée au cours des infiltrations des méninges.

e) Une hypoglycorachie est souvent mentionnée. Mais elle est inconstante, nous ne l'avons observée que 5 fois (sur 26 épisodes où elle fut dosée). Elle est précoce et fugitive, elle peut précéder l'élévation des éléments (comme dans l'obs. 7). Elle n'est bien sûr pas spécifique.

5°) Il faut connaître certaines causes d'erreurs :

- l'une par défaut : la possible difficulté d'interprétation cytologique du liquide céphalo-rachidien dans un laboratoire non spécialisé. Il faut signaler à ce propos, qu'un même élément leucoblastique peut avoir une morphologie différente dans le sang et le liquide céphalo-rachidien en raison de la différence dans la pression oncotique entre ces deux milieux ; l'adjonction d'une goutte de sérum du sujet sur la lame peut être à cet égard très instructive.

- d'autres erreurs surviennent par excès :

- souillure du liquide céphalo-rachidien par des éléments du sang, en particulier au cours des leucoses aiguës myéloblastiques (NIES) ;

- des réactions cellulaires non blastiques sont possibles chez ces sujets soumis à des ponctions répétées, avec injections médicamenteuses intra-thécales. On rappelera cependant que trois malades de NIES pour lesquels on avait conclu à une pléïocytose non blastique (souillure, infection) avaient tous les trois une atteinte anatomique méningée.

6°) Un liquide normal n'exclut pas l'atteinte anatomique des méninges.

Cette dissociation anatomo-clinique est bien établie. Six malades de HYMAN et Coll. avec liquide céphalorachidien normal ont une atteinte anatomique des méninges.

Au total, en ce qui concerne les déterminations méningées des leucémies, on doit pêcher plus souvent par défaut que par excès et la pratique de la ponction lombaire doit être très large, surtout en ce qui concerne les leucoses aiguës lympho-blastiques dont l'atteinte méningée est beaucoup plus "silencieuse" que celle des leucoses aiguës myéloblastiques : NIES remarque que sur 6 leucoses aiguës lymphoblastiques qui n'ont pas eu de ponction lombaire, 3 ont une atteinte anatomique méningée; sur 21 leucoses aiguës myéloblastiques dans les mêmes conditions, 4 seulement avaient une telle atteinte.

D - Autres examens complémentaires

1°) La radiographie du crâne et l'électroencéphalogramme seront pratiqués dans tous les cas nécessaires.

2°) Des examens plus spécialisés.

sont parfois indiqués :

- La gammagraphie est d'un grand intérêt chez ces patients ; elle peut aider à dépister des infiltrats intra-parenchymateux comme dans deux de nos observations (obs. 3 et 16), ou des hémorragies.

- L'échoencéphalographie est pratiquée par certains ((KARIMI-NEJAD et Coll.) pour apprécier l'importance d'un éventuel blocage basilaire et surtout le dépister en temps voulu.

3°) Le fond d'oeil.

Il apporte toujours des renseignements très précieux : tant sur l'évolution générale de la maladie (hémorragies au cours des poussées, les annonçant parfois) que sur des problèmes plus particuliers : atteinte éventuelle du nerf optique (pâleur de la papille), oedème papillaire au cours du syndrome d'hypertension intra-crânienne, avec cependant quelques réserves soulignées par J. BERNARD et Coll. : il peut en effet traduire une prolifération leucoblastique engaînant le nerf optique, une distension veineuse par leucostase ; il peut plus rarement être dû à une grande anémie, ou être exceptionnellement le témoin d'une rétinopathie hypertensive de corticothérapie. On sait qu'il peut manquer au cours d'authentiques hypertensions intra-crâniennes comme dans l'obs. 3.

CORRIE et Coll. individualisent un tableau clinique particulier : le tableau d'infiltration de la papille avec une excroissance en forme de choux-fleur, de couleur chamois-crème, visible sur la papille elle-même avec ophtalmoscope ; même lorsque le liquide céphalo-rachidien est normal, la constatation de celle-ci permet aux auteurs d'affirmer l'infiltration leucémique du système nerveux.

III - LES HEMORRAGIES

A - Anatomie pathologique. Physiopathologie.

1°) Fréquence.

Les hémorragies sont fréquentes au cours de leucoses et représentent souvent l'accident terminal. FREIREICH et Coll. estiment qu'elles surviennent dans 22 % des cas.

2°) Le type de la leucose.

Il s'agit essentiellement des leucoses aigûës myéloblastiques. Parmi les 99 leucoses aiguës de WILLIAMS et Coll. qui firent des hémorragies, 12 seulement étaient des leucoses aiguës lymphoblastiques, 35 étaient des leucoses aiguës à cellules souches, 52 étaient des leucoses aiguës myéloblastiques. Dans nos 18 observations, 2 des 4 leucoses aiguës myéloblastiques ont fait des hémorragies (obs. 9 et 4); sur les 14 autres leucoses, nous ne les avons observées que 2 fois (obs. 3 et 15). PHAIR et Coll. confirment la prépondérance des hémorragies dans ce type de leucose .

3°) Anatomie pathologique.

Elles se produisent le plus souvent dans la substance blanche des hémisphères, surtout dans les lobes temporaux, parfois bilatérales et symétriques. Leur taille varie du simple piqueté hémorragique, localisé ou diffus, au volumineux hématome dilacérant tout un hémisphère et s'ouvrant dans les ventricules. L'aspect est parfois l'hémorragie "en cocarde" autour d'un infiltrat.

Il peut s'agir d'hémorragie intra-cérébrale isolée, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, sous-durale (comme dans trois observations de BELMUSTO et Coll. où l'hématome sous-dural chronique compliquait à chaque fois une leucémie méningée) ; ces hémorragies peuvent s'associer entre-elles comme dans notre observation 9 (hémorragie cérébro-méningée). KISSEL et Coll. ont décrit une hémorragie autour d'un infiltrat protubérantiel secondairement extériorisée dans les ventricules ; TALMANT et Coll. trouvent dans la littérature des localisations plus rares : bulbaire, médullaire, cône terminal.

D'ERAMO et Coll. évoquent,dans une de leurs observations, la possibilité d'une hématomyélie (tableau de section médulaire brutal en D8 accompagné et immédiatement précédé de douleurs radiculaires avec ponction lombaire hémorragique ; décès 8 jours plus tard sans vérification).

Enfin, les nerfs périphériques ne sont pas épargnés par cette lésion : BRUN et Coll. en ont rapporté des exemples.

4°) Le mécanisme de ces hémorragies est complexe.

Deux mécanismes semblent primordiaux et peuvent conjuguer leurs effets : les "crises blastiques" et les troubles de la coagulation.

a)"les crises blastiques".

FREIREICH et Coll. , PHAIR et Coll. ont bien étudié leur rôle.

Ces auteurs refusent de mettre les hémorragies sur le seul compte de la thrombopénie : de grandes aplasies avec thrombopénie, hémorragies profuses, peuvent n'avoir aucune hémorragie dans le système nerveux ; d'autre part, un taux de plaquettes supérieur à 50.000 n'empêche pas celles-ci de survenir. En fait, leur paraissent déterminantes:

- la vasodilatation des vaisseaux cérébraux (favorisée par les bases puriques et pyrimidiques libérées par les destructions leucocytaires) ;
- l'augmentation de la viscosité du sang qui devient importante au-dessus d'un taux critique de 50.000 globules blancs par mm3, viscosité qui est également fonction de la taille des leucocytes : elle est plus importante dans les leucoses aiguës que dans les leucoses chroniques, plus élevée dans les leucoses aiguës myéloblastiques que dans les leucoses aiguës lymphoblastiques.
- Enfin, la rapidité d'augmentation des G.B. est à prendre en considération, et elle est plus grande dans les crises des leucoses aiguës myéloblastiques que dans celles des leucoses aiguës lymphoblastiques.

De tout cela il résulte une diminution du flux sanguin, une hypoxie aggravant la vasodilatation, une excessive perméabilité vasculaire, bientôt des lésions des parois des vaisseaux et l'hémorragie. D'éventuels troubles de la coagulation aggraveraient alors une hémorragie déclenchée.

L'hémorragie cérébro-méningée dans notre obs. 9, survenue au cours d'une rechute résistante aux thérapeutiques, avec 50.000 plaquettes sans aucun contexte hémorragique, pouvait relever de ce mécanisme. Il semble devoir être incriminé dans trois des observations de NEHIL et Melle AURIOL.

b) Les troubles de la coagulation.

Ils ont, en tout état de cause, un rôle considérable. CATTAN et Coll. , IZARN, les ont étudiés ; nous ne pouvons que mentionner ici :

- le rôle de la thrombopénie ;
- les déficits en fibrinogène et autres facteurs de l'hémostase ;
- les fibrinolyses propres à certaines leucoses aiguës de la série granuleuse ;
- la possibilité de syndromes de défibrination par micro-thromboses généralisées, signalés dans les leucoses aiguës lymphoblastiques (CATTAN et Coll.), les leucoses aiguës promyélocytaires (WEBER), et dont il importe de faire le diagnostic étant donné leur thérapeutique bien particulière.

B - Etude clinique

Quatre de nos observations ont présenté des hémorragies de degré variable.

- dans l'obs. 9 (hémorragie cérébro-méningée) il s'agissait d'une leucose aiguë myéloblastique en poussée qui présenta brutalement deux pertes de connaissance successives ; il existait un syndrome d'hypertension intra-crânienne, une aphasie, une paralysie faciale centrale droite et une astéréognosie de la main droite; la ponction lombaire a affirmé l'hémorragie méningée ; l'évolution fut rapidement fatale.
- Dans l'obs. 3, des hémorragies associées à des infiltrats des régions occipitales apportaient une explication à un coma progressif, terminal, survenu au décours de la dernière poussée blastique sanguine et méningée apparemment contrôlée par les thérapeutiques.
- Dans l'obs. 4 les petites plages d'hémorragies sous-arachnoïdiennes sont peut être à mettre en rapport avec les crises comitiales et l'état de mal survenus peu avant le décès.
- dans l'obs. 15, les lésions hémorragiques découvertes à l'autopsie étaient très minimes, sans traduction clinique.

Nous rappelerons le début brutal de ces accidents, les problèmes diagnostiques qu'ils posent si la leucose n'est pas connue, si les possibilités thérapeutiques sont limitées, il est essentiel de ne pas méconnaître certaines lésions curables comme un hématome sous-dural.

En fait, le pronostic de ces accidents est redoutable. C'est une des causes de mort fréquente chez ces malades.

Bien différentes et d'un tout autre pronostic, sont les hémorragies rétiniennes. Elles peuvent cependant être source d'infirmités par les séquelles fonctionnelles qu'elles engendrent, lorsqu'elles se produisent dans la région maculaire comme dans 2 de nos observations (11 et 12).

IV - LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES NEURO-MENINGEES.

Selon HERSH et Coll. , 70 % des patients atteints de leucose meurent d'infection.

1°) Description des principales infections neuro-méningées rencontrées.

a) les infections microbiennes

semblent en diminution de fréquence chez ces patients (FREI et Coll.). Les méningites suppurées les plus habituelles seraient, pour BODEY, les méningites à pseudomonas aeruginosa , à colibacilles, à perfringens. MATHE et Coll. , parmi 185 épisodes infectieux chez 117 malades, ont observés, pour leur part, deux méningites à Listéria monocytogenes et une méningite à pseudomonas aeruginosa .

b) les infections fungiques

seraient par contre beaucoup plus fréquentes (FREI et Coll.). Elles sont favorisées par la neutropénie, la corticothérapie, les infections microbiennes antérieures, mais BODEY n'attribue aucun rôle favorisant aux antibiotiques. Cet auteur trouve 189 épisodes d'infection fungique chez 161 leucoses aiguës suivies de 1954 à 1964 ; elles surviennent dans tous les types de leucoses, cependant l'auteur trouve surtout des candidoses sévères parmi les leucoses aiguës lymphoblastiques, les autres infections semblant plus fréquentes dans les leucoses aiguës myéloblastiques. Il dénombre :

- candidose cérébrale ou méningée : 8 fois
- aspergillose cérébrale : 2 fois
- mucormycose cérébrale (?)
- histoplasmose méningée : 1 fois

c) bien d'autres infections sont possibles, en particulier la toxoplasmose (J. BERNARD et Coll., VIETZKE et Coll.) ; dans les 4 cas de ce dernier auteur, la toxoplasmose était curieusement associée à une infestation virale (virus des inclusions cytomégaliques ou herpès). Un zona est parfois observé.

2°) Clinique

NIERI et Coll. insistent beaucoup sur le fait que le tableau clinique au cours de ces infections est très souvent comparable au syndrome d'hypertension intra-crânienne si fréquent dans les leucémies méningées ; c'est très souvent également le même aspect macroscopique du liquide céphalorachidien et l'auteur conclue à la nécessité absolue d'examens bactériens, viraux, fungiques systématiques au cours des leucémies méningées. Cela est d'autant plus nécessaire que l'infection chez ces malades, peut être très torpide (BODEY), le degré de réponse inflammatoire dépendant de la réserve de la moelle en polynucléaires.

Dans l'obs. 16, un épisode de méningite à entérocoques est contemporain de la huitième leucoblastose méningée et il est remarquable par sa latence clinique.

On ne peut passer en revue tous les signes cliniques engendrés par ces complications qui comportent souvent des signes de localisation neurologique (hémiparésies, paralysies de nerfs crâniens, nystagmus etc...) ; ils peuvent revêtir aussi une allure pseudo-tumorale (céphalées, vomissements, comas, oedèmes papillaires). En ce qui concerne la toxoplasmose (VIETZKE et Coll.) il y a peu ou pas d'éléments dans le liquide céphalorachidien, les cultures sont négatives, la protéinorachie est augmentée ; il faut donc en faire le diagnostic sur les tests sérologiques.

Ces complications se verraient surtout pendant les rémissions, et en phase terminale; mais elles peuvent marquer le début. Leur thérapeutique est difficile mais possible. Elle contribue toujours à aggraver le diagnostic.

V - COMPLICATIONS DUES AU TRAITEMENT.

- Les accidents de la Leurocristine (Vincristine) seront traités dans un chapitre à part étant donné leur fréquence et leur importance. C'est là la complication thérapeutique essentielle.
- On a évoqué à leur place les possibles accidents de la corticothérapie.
- Des troubles psychiques (omnubilation, syndrome confusionnel) en début de traitement peuvent être liés à l'hyperuricémie et s'amender sous l'influence de perfusions abondantes et par l'emploi d'inhibiteurs de la xanthine-oxydase (allopurinol).
- La radiothérapie encéphalique est loin d'être toujours bien tolérée et peut aggraver ou provoquer par l'oedème cérébral qu'elle induit, une hypertension intra-crânienne.
- Nous voudrions surtout mentionner l'accident survenu dans l'obs. 1 après une ponction lombaire : déjà au cours de 5 premières ponctions, le malade se plaignait de douleurs radhidiennes plus violentes que d'habitude, le liquide céphalo-rachidien, clair

au début, devenait progressivement xanthochromique; après la sixième ponction lombaire, suivie de très violentes douleurs rachidiennes, est apparue en quelques heures une paraplégie flasque avec troubles sphinctériens, hypoesthésie distale non dissociée, aréflexie, cutanésplantaires en flexion ; elle évoquait plus une atteinte polyradiculaire que celle du cône terminal (Pr. CAMBIER). L'évolution d'abord aggravante, gagnant les membres supérieurs, se stabilisa et sembla régresser quelque peu. En l'absence de vérification, on ne peut formuler que des hypothèses. Deux mécanismes nous semblent possibles : la toxicité du produit injecté (Méthotrexate) ou un hématome extra-dural traumatique :

- On ne voit aucune raison pour incriminer la toxicité de l'Améthoptérine ; RIESELBACH et Coll. ont traité des médulo-blastomes avec des doses énormes d'Aminoptérine intra-rachidien sans aucun accident neurotoxique ; LAMPKIN et Coll. ont publié récemment le cas d'un malade de 4 ans, ayant reçu par erreur dix fois la dose maximale (52 mg. au lieu des 5,2 prescrits pour un poids de 13 kg.), là encore sans aucun accident neurologique.
- Par contre, la seconde hypothèse est peut-être à retenir, en raison du tableau clinique, des modifications du liquide céphalorachidien, et surtout des circonstances dans lesquelles cet accident est survenu : le patient était à ce moment-là en thrombopénie absolue.

V - TRAITEMENT

A - Les méthodes

sont multiples.

1°) La simple ponction lombaire

soulage généralement bien les patients souffrant de déterminations méningées. Néanmoins, à l'heure actuelle, elle est toujours associée à une injection médicamenteuse.

2°) La radiothérapie encéphalique est indiquée en cas de lésions localisées, elle peut compléter un traitement neuro-chirurgical comme dans l'obs. 3.

3°) La chimiothérapie

a) par voie intra-rachidienne est le traitement de choix On utilise l'Améthoptérine (Méthotrexate) à doses croissantes de 0,1 à 0,3 mg/Kg. pour atteindre une dose totale de 0,9 à 4 mg. par Kg. pour une cure (TANZER et Coll.). CORRIE administre des doses de 10 mg./m2 ; une surveillance sanguine est nécessaire lors de l'administration de ces grosses doses et l'emploi d'acide folinique intra-veineux peut être indiqué. Il faut souligner la bonne efficacité de ce traitement par voie locale même lorsqu'il est devenu inefficace par voie générale (HYMAN et Coll.).

La cytosine-arabinoside a été utilisée par cette voie avec succès. D'autres produits (Thymidine tritiée) sont à l'essai.

b) La chimiothérapie par voie générale n'est pas efficace sur les déterminations méningées, car elle ne passe pas la barrière hémoméningée. Cependant certains produits : 1, 3 bis (2 - chloroethyl) 1 Nitrosurée (B.C.N.U.) sont susceptibles de la franchir et sont capables d'éradications complètes de foyers méningés ou parenchymateux (IRIARTE et Coll, THOMAS, NIERI et Coll). Malheureusement, ce produit, très toxique, est d'un maniement délicat.

4°) La L-Asparaginase administrée par voie générale est capable d'amender des déterminations neuro-méningées (3 des 5 malades de J. BERNARD et Coll.).

5°) La chirurgie peut avoir certaines indications : moins l'exceptionnelle ablation d'une tumeur leucosique circonscrite comme dans l'obs. 3, qu'une chirurgie destinée à rétablir un écoulement normal du liquide céphalorachidien en cas d'hydrocéphalie compliquant des déterminations méningées de la base: un abord de la grande citerne avec libération de la sortie du IVe. ventricule de la véritable couenne qui l'obstrue, peut être alors nécessaire. KARIMI - NEJAD et Coll. ont précisé les indications et les modalités de cette intervention. Avec l'augmentation sans cesse plus importante de durée de vie de ces malades et des localisations méningées des leucoses, de telles interventions seront peut être plus souvent nécessaires.

B) <u>Les résultats</u>

thérapeutiques de l'améthoptérine intra-rachidienne sont dans l'ensemble excellents. Ainsi parmi les 25 épisodes de leucémies méningées qui eurent un tel traitement parmi nos observations, 15 fois le résultat était excellent. Dans 2 observations (3 et 16) elles ne purent malheureusement empêcher le développement de foyer parenchymateux. Dans une observation (6) elle échoua à enrayer une blastose méningée qui persista pratiquement pendant toute l'évolution de la maladie.

Ce bon effet immédiat, en général, du traitement sur la poussée méningée leucosique est-il durable ? NIES, rappelons le, a étudié l'infiltration leucémique post-mortem dans deux groupes de patients : l'un de 1953 à 1958, l'autre de 1961 à 1963 ; dans ce dernier groupe, les déterminations méningées étaient cliniquement, mais cliniquement seulement, plus fréquentes et furent traitées avec un bon résultat par le Méthotrexate intra-rachidien. Cependant, l'infiltration post-mortem était identique dans les deux groupes et NIES concluait déjà à la nécessité d'autres traitements.

L'administration systématique de Méthotrexate intra-rachidien permet-elle de prévenir ou d'espacer les poussées ? RIESELBACH et Coll. ne le pensent pas. Seules, trois de nos observations ont comporté un tel traitement (obs. 3, 5, 12) mais on ne peut vraiment dire que l'évolution fut différente des autres cas.

Au total, l'apparition de complications neurologiques au cours de leucoses, est toujours une complication très sérieuse :

- les hémorragies ont un pronostic grave et sont souvent un accident terminal.
- il semble qu'on puisse distinguer parmi les complications infiltratives, les manifestations précoces qui témoignent toujours d'une leucose grave, évolutive, et les complications tardives dont le pronostic a été amélioré par les nouvelles thérapeutiques puisque la survie moyenne est passée de 4 mois à plus d'un an (TANZER et Coll.).

Ces complications neurologiques sont-elles capables, du fait de la difficulté qu'ont les thérapeutiques à les atteindre, de réensemencer les autres territoires ? Il faut rappeler que NIES et Coll. , à l'autopsie de leucoses aiguës décédées en "rémission complète", trouvent plutôt moins d'infiltrats dans le système nerveux que dans d'autres viscères (foie, testicules, etc...). Cela traduit bien l'impuissance relative et, espérons le, momentanée des thérapeutiques actuelles.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

- CHAPITRE II -

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES LEUCOSES CHRONIQUES

-:-:-:-:-:-:-:-

Nous présentons 6 observations :

- 3 neuropathies périphériques
- 1 infiltration méningée discrète chez un homme décédé d'accident vasculaire cérébral
- 1 hématome sous-dural
- 1 méningite blastique avec paralysie des paires craniennes et atteinte polyradiculaire

Ces observations sont présentées dans le tableau n° 10

EAU n° 10

Diagnos Sexe Age	Symptomatologie	Examens complémentaires	Evolution	Autopsie
L M C ♂ 44	Déficit des racines. Amyotrophie des racines Hypoesthésie en chaussettes.	Elévation de l' aldolase EM G myogène bloc neuro-musculaire myesthénique Biopsie musculaire) Ponction lombaire) Vitesses conduction) Nles	Décès au cours Staphylococcie pleuro-pulmonaire	Disparition neuronale des cornes antérieures de la moëlle Discrets signes d'atrophie musculaire neurogène
L M C ♀ 37	Neuropathie périphérique essentiellement sensitive. Déficit et amyotrophie des racines	E M G discrètement neurogène et myogène Vitesse conduction SPI droit légèrement diminuée Pas de bloc N.M Biopsie musculaire) P.L.) Nles	Transformation blastique terminale	
L M C ♂ 40	Céphalées vomissements. Oedème papillaire. Neupathie périphérique avec steppage VI gauche Surdité bilatérale	E M : neurogène évolutif. P.L. : méningite blastique	Régression complète sous thérapeutique locale	
L L C ♂ 75	Ictus répétés Syndrome pseudobulbaire	P.L. normale	Décès par encombrement et sur infection pulmonaire	Lésions cérébrales en rapport avec l'athérosclérose. Infiltration leucosique méningée.
L L C ♀ 78	Paralysie avec amyotrophie des loges A-E, steppage. Hypoesthésie en chaussettes Achiléens abolis	P.L. normale	Collapsus terminal	Chromatolyse des neurones des cornes antérieures de la moelle. Pas d'infiltration des fragments de nerf examinés.
L L C ♀ 61	Séméiologie fluctuante, céphalées Syndrome pyramidal gauche	oedème papillaire Foyer à la gammagraphie. écho déplacé 7 mm. Artério C Dte. Hématome sous-dural	Intervention Suites excellentes	

- I E R E P A R T I E : OBSERVATIONS -

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

° 19 C.... Paul B 7897
Professeur Jean Bernard

C'est à la fin de I964 qu'on découvre à l'hôpital de Besançon Pr. Leconte des Floris) une leucose myéloïde chronique chez cet mme de 44 ans, issu de cousins germains, pesant 135 kgs, à l'occasion troubles digestifs, amaigrissement de 25 kgs, asthénie. La rate est orme, débordant la ligne médiane vers la droite. 3 278 000 GR, 8 000 GB dont 43 % de formes jeunes. Le myélogramme est celui d'une ucose myéloïde chronique. Jusqu'en janvier I968 il va subir cinq res de Busulban, pour une dose totale de médicament estimée à 400 mg. En mai I966 une faiblesse des membres inférieurs se dissipe l'occasion des vacances. A partir de mai I967 le patient se plaint troubles qui iront progressivement en s'aggravant : fatigue à la ntée des escaliers, à la station debout prolongée . Hospitalisé du au 13 janvier I968 à St Louis (Pr. Jean Bernard) il existe une lénomégalie débordant le gril costal de 3 travers de doigt. L'hémo- amme donne : 3 520 000 GR, 11 g d'hémoglobine, 20 200 neutrophiles, % éosinophiles, 1 % basophiles, 5 lymphocytes, 1 % monocytes, 4 % moblastes, 9 % promyélocytes, 8 % myélocytes neutrophiles, 6 % mé- myélocytes neutrophiles. La moelle est celle d'une leucémie myéloï- chronique typique. L'examen neurologique découvre un déficit mo- ur des 4 membres, prédominant à la racine, un signe de Babinski uche qui vont motiver son transfert à la Salpêtrière. Uricémie, lan phosphocalcique, urée, glycémie, ionogramme sont normaux. P.L. 6 élément, 0,35 g/l de protéines, 0,60 g/l de glycorachie. Enfin note la coloration spéciale des téguments, un peu grisâtre, attri- ée au Busulban. Celui-ci avait été arrêté en décembre I967.

A la Salpêtrière (Service du Pr. Castaigne), l'examen neuro- gique constate (13 janvier I968) :

- un déficit musculaire proximal des 4 membres
  . atteignant deltoïde et trapèze aux membres supérieurs
  . psoas, fessiers, ischio-jambiers et quadriceps aux membres férieurs mais aussi les 2 loges antéro-externes.
  . les muscles de la nuque et les sterno-cléido-mastoïdiens nt également atteints;
- cette atteinte retentit sur la démarche, qui est pseudo- opathique; assis au bord du lit il s'aide de ses mains pour remon- r ses membres inférieurs.

- les muscles déficitaires sont amyotrophiés
- les réflexes sont tous présents, un peu vifs, les réflexes idio-musculaires sont conservés
- hypoesthésie des deux pieds et des 2 jambes " en chaussette" au tact et à la piqûre
- signe de Babinski gauche, parfois bilatéral
- paires craniennes, examen cerebello labyribthique, examen ophtalmologique sont normaux.

La P.L. retire un liquide clair : 0,6 éléments; protéines Sicard 0,35 g/l, protéines totales 0,49 g/l; sucre 0,86 g/l, globulines 3%; l'électrophorèse du LCR montre une augmentation des globulines scindées en 3 fractions.

A l'E.E.G. il existe une activité de fond, globalement rantie mais pas de signes de souffrance en foyer.

Les enzymes musculaires sont normales sauf l'aldolase qui t élevée (5,2 milliu /ml; N de 0,9 à 2,5)

Le test de Schilling montre un taux d'excrétion de la B12 inaire marquée un peu bas : 4,6 % , à la limite inférieure de la rmale, mais les autres tests de carence vitaminique (Figlu, tryptoane) sont normaux.

L'E.M.G. montre un tracé de contraction volontaire riche qui comporte parfois de grands potentiels polyphasiques; les tracés nt plus riches aux racines pour un effort modéré. La vitesse de nduction motrice mesurée au nerf cubital gauche est de 48 à 52 s (normale)

Il existe un bloc neuro-musculaire de type myasthénique : la tétanisation du nerf cubital gauche à raison de 30 c/s montre e augmentation très rapide et importante de latence en début de tanisation puis une stabilisation de la courbe et une chute complète de l'amplitude de la réponse musculaire dès le début de l'épreuve". lheureusement l'épreuve au Tensilon effectuée à un examen ultérieur avèra négative.

La biopsie musculaire (deltoïde droit) ne montre pas d'altétion significative.

L'évolution est marquée par une ag ravation de l'état général malade. Le Mestinon n'entraine que très imparfaitement et momennément une amélioration de la force musculaire. Des complications fectieuses très graves surviennent (surinfections staphylococciques cales et pulmonaires. Le malade décède le 15 mars 1968 dans un taeau d'adynamie extrême et d'insuffisance respiratoire.

AMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 4028

Présence à l'autopsie d'une pleurésie purulente droite avec épaissement considérable de la plèvre pariétale. Micro abcès dans le umon gauche. Rate volumineuse (1030g) fibreuse et d'aspect infarcïde. Petits reins (90 g à droite et 80 g à gauche) avec sclérose omérulaire assez importante et lésions hémorragiques terminales.

AMEN NEUROPATHOLOGIQUE

Cerveau normal. Moelle : pas d'atteinte cordonnale; disparition uronale irrégulière et assymétrique dans les cornes antérieures nomment au niveau de la moelle cervicale. Dans certaines lumières vaslaires, présence de nombreuses cellules leucosiques. Sur les prélèments musculaires, présence de quelques signes discrets d'atrophie urogène

NCLUSION processus neuropathique certain au cours de l'évolution une leucosemyéloïde chronique. Il n'a pas été relevé d'images spécifies et notamment pas d'infiltrats leucosiques.

Au total leucose myéloïde chronique chez un homme de 44 ans traité Misulban de long cours (dose totale d'environ 3,40 g). Décès ès 3 ans et 4 mois d'évolution (complications staphylococciques uro-pulmonaires). Syndrome neurologique complexe apparu environ mois avant la mort

- avec signes myogènes (déficit des racines, élévation de l'aldolase, données de l'électromyogramme)
- signes neurogènes (hypoesthésie distale, discrète atrophie musculaire, neurogène, rarefaction neuronale des cornes antérieures de la moelle)
- Bloc neuro-musculaire myasthénique.

20 B.... Henriette B 2114
Professeur Jean Bernard

Jeune femme de 37 ans hospitalisée à St Louis en octobre 1965 r des douleurs multiples, depuis une chute accidentelle, altérations l'hémogramme et de l'état général depuis août

- Antécédents chargés
  - ligature des trompes en 1954
  - hémicolectomie gauche en Amérique en 1961 (les renseignements obtenus éliminaient toute arrière pensée de néoplasie colique)
  - hystérectomie après fausse-couche la même année
- Examen
  - Asthénie, amaigrissement de 7 kgs en 4 mois
  - ni hépatomégalie , ni splénomégalie, ni adénopathie
  - Areflexie achilléenne bilatérale .Pieds creux
- Hémogrammes : leucocytose autour de 20 000 avec petite myélé- granuleuse inconstante de 8 % et 3 % de promyélocytes; légère mbocytémie autour de 400 000
- Moelle riche avec 91 % d'éléments de la série granulocytaire ponction, une hypertrophie granuleuse à prédominance éosinophile biopsie
- Recherches d'une infection chronique, d'une tumeur, négatives
- Caryotype : chromosome Philadelphie
- Diagnostic : leucose myéloïde chronique

L'évolution est marquée par la relative résistance au Misulban lleurs mal suivi (doses impossibles à estimer) : 41 000 GB en juin 00 en juillet, ce qui conduira à lui préférer l'hydroxyurée à partir eptembre 1966, et par des complications neurologiques pour lesquelles alade sera hospitalisée en août 1966, d'abord à St Louis puis à la êtrière (Service du Pr. CASTAIGNE) :

- les douleurs se sont exacerbées : douleurs des membres in- eurs, vagues ou pseudo-radiculaires (S1 droite) mais sans Lasègue xagération à la poussée abdominale ou à la toux, permanentes avec xysmes; sensation de courant électrique à la partie basse de l'ab- n irradiant à la face interne des cuisses; paresthésies désagréables a face externe des jambes; crampes des orteils. Mais l'examen objec- les sensibilités est normal; il réveille les dysesthésies.

Il apparait vers la même époque un déficit des racines des res inférieurs (psoas, adducteur, quadriceps) et des membres supé- rs (deltoïde) entravant la vie quotidienne. Amyotrophie des mêmes ctoires, en particulier des quadriceps. Rotuliens présents,achilléens

ujours abolis, idio-musculaires conservés.
Enfin impression de brouillard visuel, mais examen ophtalmolo-que normal

AMENS COMPLEMENTAIRES

- Bilan radio-tomographique du rachis normal
- ponction lombaire normale (liquide clair; protéinorrachie 25 g/l au Sicard; 0,2 éléments /mm3, Benjoin normal) Epreuve de eckenstedt Stookey normale.
- E.M.G. : discret processus neurogène périphérique du jambier térieur droit; dans les quadriceps les tracés sont riches avec souvent s potentiels polyphasiques (Dr. CATHALA)
- Vitesse de conduction motrice du SPI droit légèrement ralen-e à 39 m/s (Dr LACERT), normale dans le SPE droit
- Pas de bloc neuro-musculaire
- Biopsie musculaire (quadriceps droit), examinée sur 3 ni-aux de coupe différents, est normale (Pr.Ag. ESCOUROLLE).

OLUTION

- Douleurs fulgurantes des membres inférieurs à partir de dé-mbre I966
- en juin I967 : paresthésies linguales très pénibles, brulûres s 4 membres et de la face; troubles sensitifs objectifs : troubles sens de position des segments de membre, ataxie avec signe de Romberg, poesthésie à la douleur des extrémités. Cette neuropathie sensitive Pr. CAMBIER) s'accompagne d'un deficit moteur discret et diffus, d'une votrophie des régions proximales.

En juillet I967, moins de 2 ans après le début apparent de maladie, 1 an après la constitution des signes neurologiques, c'est transformation blastique, partiellement enrayée par Cortancyl et oidomycine. Rechute terminale en août. Pas de vérification.

Au total, leucose myéloïde chronique chez une femme de 37 ans, ant évolué vers la transformation blastique terminale 2 ans après début de la maladie. Un an avant le décès, constitution d'un déficit s racines et d'une " neuropathie sensitive " d'évolution aggravante.

21 A.... Georges B 6940
Professeur Jean Bernard

Homme de 40 ans hospitalisé en avril I967 à Chatellerault pour leurs osseuses et articulaires, ecchymoses, pâleur.
men:splénomégalie, 3 000 000 G.R., 10 % de cellules blastiques dans moelle. Corticothérapie à hautes doses. Régression de la splénomégalie

-Hospitalisé en juin I967 à St Louis
. discrète splénomégalie
. 13,5 g d'hémoglobine, 32 800 G.B.(68 % PN, 1 % PE, 4 % lym-cytes, 11 % monocytes, 1 % hémoblastes, 2 % myéloblastes, 3 % promyé-ytes, 4 % myélocytes neutrophiles, 6 % métamyélocytes neutrophiles) 000 plaquettes

Moelle riche sans blastose anormale (2 %) avec prédominance la série granuleuse (78 %)
. Splénogramme : métaplasie granuleuse sans erythroblastose
. Diagnostic hésite entre leucose aigue camouflée par la cor-othérapie ou leucose myéloïde chronique.

- Nouveaux examens après abstention thérapeutique d'un mois
. 145 000 G.B à prédominance granuleuse
. Biopsie moelle : celle d'une leucose myéloïde chronique
. Caryotype : chromosome Philadelphie

. Phosphatases alcalines leucocytaires : taux nul
. Diagnostic : leucose myéloïde chronique
- Ancyte puis Hydroxyurée à partir de septembre I967 entrainent e normalisation progressive de l'hémogramme
- Hospitalisé à St Louis puis à la Salpêtrière du 7 au 16 décembre I967 (Service du Pr CASTAIGNE)
. car depuis octobre I967 : céphalées, vomissements; en novembre : diplopie et troubles de la marche , quelques paresthésies des eds et du cuir chevelu

Examen : marche en steppant; diminution globale de la force s membres inférieurs, amyotrophie , abolition des réflexes tendineux; elques fasciculations des mollets; il n'y a plus de paresthésies mais on constate des troubles du sens de position des orteils, rtout à droite, cutanés plantaires en flexion. Aux membres supérieurs inution de force des biceps et triceps, surtout à gauche, bicipital uche faible. Enfin parésie du VI gauche, hypoacousie bilatérale.Nuque uple; Lasègue bilatéral.
. F.O. : oedème papillaire bilatéral avec turgescence veineuse, sudats, hémorragies
.E.E.G. normal
. E.M.G. processus neurogène périphérique en évolution des mbres inférieurs
. P.L.3 200 blastes; hypoglycorrachie (0,18 g/l) protéinorrae 0,56 g/l au Sicard; cultures stériles.

- A St Louis
. Methotrexate et Dépomédiol intra-rachidien, radiothérapie ochiasmatique et lombaire, Misulban per os. Normalisation progressive la P.L., rétrocession rapide des signes neurologiques; seule la stase illaire ne rétrocède que très lentement. L'acuité visuelle est à 0èmes.
. Il n'existe aucune autre transformation blastique décela- en quelque territoire que ce soit.

- En mars I968 à St Louis il n'y a toujours aucun signe de nsformation , enfin le L.C.R. est normal, la stase a disparu et l'aité visuelle retournée à 7/10èmes.
- De retour à Chatellerault on apprend que le malade décède juin I968 d'une hémorragie intestinale accompagnée " d'un tableau ingé aigu"

Au total leucose myéloïde chronique chez un homme de 40 ans par ulière par sa transformation aigue dans les territoires neuro-méningés quement,avec blastose méningée, neuropathie périphérique, atteinte des res craniennes et oedème papillaire ayant totalement rétrocédé sans rapeutique intra-thécale.

22 B.... Emile H 2912
Professeur Castaigne

Malade de 75 ans hospitalisé le 15 décembre I962 à la Salpêtrièr s le service de Monsieur le Professeur Castaigne. Dans ses antécédents relève :
- en I950, à 63 ans, une hémiplégie droite avec aphasie régres e en 3 mois
- en I959, à 72 ans, une autre hémiplégie droite au décours laquelle on remarque une dysarthrie et un rire et pleurer spasmodiques

a T.A. est à 17-9. La même année le malade fait un zona intercostal
- Le 2 décembre 1962 hémiplégie gauche brutale avec perte de onnaissance initiale; hospitalisé à Necker puis à la Salpêtrière.

l'EXAMEN:

- L'hémiplégie gauche est à prédominance brachio-faciale, avec éflexes vifs; il n'y a qu'une discrète hypoesthésie des membres res-ectant la face.
- les réflexes des membres inférieurs sont vifs des deux côtés l y a un signe de Babinski bilatéral
- il y a un syndrome pseudo-bulbaire qui rend compte de la isparition complète de toute phonation, de l'impossibilité de l'oc-lusion volontaire des yeux avec conservation des mouvements palpé-raux ou automatiques, ces mêmes troubles semblent exister à un moindre egré au niveau des masticateurs et des muscles des lèvres; la langue st immobile, sans protraction possible, mais elle n'est pas atrophiée; e voile est complètement flasque et areflexique et les troubles de la églutition obligent à poser une sonde gastrique; il existe un rire pasmodique;
- le réflexe massétérin est vif
- il existe d'importants troubles cérebelleux droits bien ob-ectivés à l'épreuve des paniers d'André Thomas, avec également une rande hypermétrie des membres supérieur et inférieur droits.
- il n'existe pas de paralysie oculo-motrice, pas d'hémianopsie es réflexes cornéens sont égaux.

La pression artérielle est à 12-7 à droite, 16-7 à gauche, es artères , toutes perçues,sont dures et sinueuses; pas de souffle udible dans la région cervicale.

Il existe enfin d'importantes adénopathies : cervicale et xillaire surtout droites, inguinales bilatérales. Pas d'hépato-splé-omégalie. Hémogramme : 4 100 000 GR, 85 % d'hémoglobine, 51 000 GB, 500 plaquettes; formule leucocytaire : 20 % polynucléaires neutro-iles, 78 % lymphocytes, 2 % monocytes; les lymphocytes sont assez unes avec des anomalies nucléaires : noyau scindé, en grain de café. e médullogramme est malheureusement souillé de sang; dans un peu de elle on trouve quelques myélocytes, quelques lymphoblastes et de ès rares érythroblastes

Enfin la ponction lombaire est normale, ainsi que le fond oeil. L'E.E.G. montre des anomalies diffuses assez discrètes de l'ac-vité de base, sans foyer stable. Les tomographies du médiastin mon-ent des adénopathies sus-bronchiques gauches. Electrophorèse des otides : 47 % albumine, α_1 1 %; α_2 13 % ; β 16 %; γ 23 %

Le malade décède le 21 janvier 1963 au terme de complications lmonaires secondaires à son gros encombrement.

AMEN NEUROPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 3007

Ramollissement sylvien gauche, superficiel, ancien, avec atteinl plus récente semble-t-il du territoire temporal. A ce niveau, présen dans les méninges de coulées faites d'éléments lymphocytaires assez nses d'aspect incontestablement leucosique.

Ramollissement putamino caudé droit, ancien, et présence à la nvexité cérébrale de lésions anciennes de même nature dans le terri ire de jonction vasculaire sylvienne-cérébrale antérieure.

Ramollissement ancien du territoire de l'artère cérébrale su-rieure droite.

L'examen des vaisseaux a montré une sténose athéroscléreuse ès importante à la bifurcation carotidienne droite avec à ce niveau, thrombus récent laissant libre une partie de la lumière artérielle.

Il convient de signaler un curieux remaniement de la plaque hérosclérеuse avec présence en son centre, d'un infiltrat fait de llules lymphocytaires d'allure leucosique qui pourrait avoir repéné- e la plaque athéroscléreuse par des vaisseaux.

L'étude anatomopathologique générale a montré :

Au niveau de la rate, une infiltration considérable de la pe blanche, par des éléments leucosiques à partir des lames porte sseaux. Les ganglions lymphatiques étaient également le siège d'une filtration très marquée.

Le rein, présente des lésions considérables réalisant une in- tration lymphocytaire interstitielle marquée en nappes étendues co- stant avec des lésions de sclérose vasculaire et glomérulaire massi- s. Quelques images d'occlusion artériolaire par des cristaux de cho stérol sont visibles de-ci de-là.

CLUSION : association de deux processus : athérosclérose avec lé- ons rénales et cérébrales particulières et leucose chronique. Il con- ent de signaler toutefois l'existence d'infiltrats leucosiques au veau des méninges cérébrales notamment en regard de certains foyers ramollissement mais ces lésions ne sauraient expliquer le mécanis- des lésions nécrotiques cérébrales qui lui, est en rapport avec des sions athéroscléreuses.

Au total, leucose lymphoïde chronique chez un homme de 75 ans sions cérébrales en rapport avec l'athérosclérose. Existence cepen- nt d'une infiltration leucosique méningée.

---

23 Mme De C... Hélène A 3528
Professeur Castaigne

Il s'agit d'une femme de 78 ans qui fait des "chutes" fréquen- s depuis quelques années. A l'occasion de la dernière "chute" elle hospitalisée à Bichat, en août 1965. O remarque une malade un peu nfuse en mauvais état général, à l'examen : splénomégalie, nombreuses chymoses sur les membres, quelques adénopathies inguinales apparem- nt banales. A l'hémogramme : 3 910 000 GR, 33 000 GB avec 54 % de lynucléaires neutrophiles, 40 % de lymphocytes. Les protides totaux nt à 74 g/l: on note une augmentation des α_2 globulines à l'électro- orèse, on porte le diagnostic de leucose lymphoïde.

L'aggravation des troubles de la conscience conduit la malade se faire hospitaliser à la Salpêtrière dans le service de Monsieur Professeur Castaigne le 6 octobre 1965.

On est en présence d'une femme en mauvais état général, con- se, obnubilée. Il existe une neuropathie périphérique des membres férieurs dont témoignent : la paralysie avec amyotrophie des loges téro-externes, avec pied varus équin bilatéral, hypoesthésie distale chaussettes", réflexes achilléens abolis. La T.A. est à 10-6, la lade est déshydratée. Le chloramnophène entrepris à Bichat a entrai- une normalisation de la formule sanguine en un mois. Il existe une fection urinaire à protéus mirabilis.

La ponction lombaire est normale hormis la petite augmentation s β globulines à 14 %. L'E.E.G. montre " un tracé de base instable ec un contenu lent très abondant surtout sur l'hémisphère gauche; existe en outre sur les régions temporo-pariéto-occipitales gauches elques bouffées d'anomalies lentes". Les tests de carence vitamini- e sont normaux.

Décès le 29 octobre au décours d'un collapsus cardio-vasculaire inexpliqué.

EX MEN ANATOMOPATHOLOGIQUE -Laboratoire Charles Foix -Pr.Agrégé ESCOUROLLE

" Ramollissements putamino-caudés, bilatéraux, kystiques et anciens avec nombreuses images d'hyalinose artériolaire. Dans l'axe blanc du lobule para-central droit et le 3e occipital gauche, foyers cicatriciels allongés aux bords ôcres, d'aspect hémorragique.

Au niveau de la moelle, il a été constaté une chromatolyse considérable des neurones des cornes antérieures, surtout dans la moelle lombaire, mais il n'a pas été trouvé sur les fragments nerveux et les racines prélevées de lésions leucosiques capables d'expliquer les altérations rétrogrades.

Au point de vue viscéral, la grosse rate (450 g) était le siège d'un vaste foyer de nécrose en rapport avec une thrombose artérielle. Les reins étaient le siège d'une hyalinose artériolaire très importante et de multiples micro-abcès."

Au total leucose lymphoïde chronique chez une femme de 78 ans. Lésions athéroscléreuses cérébrales mais surtout neuropathie périphérique que n'explique apparemment pas d'infiltration leucosique.

N° 24 Mme G.... Sophie B 724
Professeur Castaigne

Cette femme de 61 ans, sans antécédent particulier, sans traumatisme crânien, se plaint brutalement le 5 février 1966 d'une céphalée frontale droite et perd connaissance.

Hospitalisée à Troyes on constate :

- d'une part des troubles neurologiques en partie régressifs: céphalées, torpeur, hyper-réflectivité gauche, Babinski gauche . A l'E.E.G. il existe des anomalies lentes et polymorphes, temporo-occipitales droites; enfin stase papillaire au fond d'oeil plus marquée à droite
- d'autre part une hémopathie : il existe une poly-adénopathie cervicale, inguinale et axillaire, une splénomegalie. Hémogramme 4 100 000 GR, 244 000 GB avec 56 % de lymphocytes. Le myélogramme est envahi de lymphocytes (91 %). Il n'y a pas de syndrome hémorragique clinique, la résistance capillaire est normale ainsi que la rétraction du caillot. L'électrophorèse des protides est normale. On porte donc le diagnostic de leucose lymphoïde chronique.

Le malade est hospitalisé à la Salpêtrière le 24 février 1966 dans le service de Monsieur le Professeur Castaigne.

La conscience est parfaite, la force musculaire, les sensibilités, les paires craniennes sont normales. Les cutanés plantaires sont en flexion, il n'y a pas d'hémi-anopsie . Les seules anomalies sont des réflexes plus vifs à gauche qu'à droite (aux membres supérieur et inférieur), un nystagmus rotatoire dans le regard latéral gauche. L'E.E.G. est dans les limites du normal (rapides bouffées temporales). Cependant il existe toujours une stase papillaire, l'écho est déplacé de 7 mm vers la gauche, la gammagraphie (Dr Planiol) montre un foyer d'hyper-activité hémisphérique droit sus-sylvien diffus évoquant la présence d'un hématome. L'artériographie carotidienne droite confirme la présence d'un hématome sous-dural, dont elle sera opérée le 16 mars 1966 par le

Professeur Pertuiset, avec des suites excellentes.

Au total, leucose lymphoïde chronique chez une femme de 61 ans révélée à l'occasion d'un hématome sous-dural spontané.

II E M E P A R T I E : DISCUSSION

La chimiothérapie a diminué la fréquence des accidents neurologiques des leucémies chroniques.

SCHWAB et WEISS, en 1935, sur 334 observations de leucoses relèvent 21% de complications parmi les leucoses chroniques, soit autant que parmi les leucoses aiguës qu'ils ont observées. G. RENDU, dans sa thèse de 1953, parmi 100 leucoses lymphoïdes, ne dénombre que 2 paralysies faciales et 2 paralysies récurentielles, soit une incidence de 4 %.

I - Leucose myéloïde chronique.

a) Un type de manifestation neurologique lui est particulier : ce sont des complications en rapport avec sa transformation aiguë (MORROW et Coll.). Il s'agit alors le plus souvent de manifestations intra-crâniennes : hémorragies cérébrales, infiltrations myéloblastiques des méninges et atteinte des nerfs crâniens.

b) En dehors de cette éventualité, on a décrit (WILLIAMS et Coll.) des tableaux d'atteintes médulaires ou hémisphériques, des atteintes des paires crâniennes et des nerfs périphériques. Le mécanisme responsable n'est pas univoque :

- infiltrats, en particulier du cerveau et de ses enveloppes, souvent asymptomatiques. NIEZABITOWSKI constate toujours, en cas d'infiltration nerveuse, l'infiltration d'autres viscères et établit une corrélation entre le dégré de l'infiltration cérébrale et le taux des globules blancs circulant, toujours supérieur à 150.000 en cas d'atteinte infiltrative importante.
- hémorragies cérébrales, très fréquentes dans ce type de leucose (sur 35 leucoses chroniques ayant une telle complication, WILLIAMS dénombre 28 leucoses myéloïdes chroniques).
- enfin, particulières à cette leucose, sont les thromboses leucémiques oblitérant veines et capillaires, responsables de foyers d'infarcissement souvent nécrotiques, cérébraux ou médulaires.

c) L'infiltration et les hémorragies du fond d'oeil sont fréquentes chez ces patients, mais il est exceptionnel qu'elles soient responsables, comme dans le cas de C. POCHEDLY, d'un rétrecissement marqué et permanent du champ visuel.

De multiples facteurs peuvent compromettre la fonction auditive (hémorragies, infiltrats, en particulier de la trompe d'Eustache). Dans un tel cas de surdité, C. POCHEDLY a obtenu un succès thérapeutique inattendu par injection intra-radhidienne

d'Améthoptérine (alors que la ponction lombaire montrait un liquide normal).

d) Nos trois observations (19, 20; 21) d'atteintes neurologiques au cours de leucoses myéloïdes chroniques posaient des problèmes d'ordre différent :

- dans l'obs. 21 la survenue d'un syndrome d'hypertension intra-crânienne avec paralysie des paires crâniennes et manifestations nerveuses sensitivo-motrices périphériques fût rapportée aisément à sa cause par la ponction lombaire qui montra une méningite myéloblastique ; celle-ci guérit complètement, ainsi que les manifestations neurologiques d'accompagnement, par l'Améthoptérine intrathécale. L'originalité de cette observation réside dans la limitation de la transformation leucoblastique au seul territoire méningé, à l'exclusion des autres territoires ; cette discordance se maintint durant plusieurs mois. H.C. KWAAN et Coll. ont rapporté récemment une observation tout à fait identique ; ils n'en ont pas trouvé d'autres dans la littérature.

- l'obs. 20 fut marquée pendant toute l'évolution par une neuropathie périphérique à dominante sensitive, avec des paresthésies gagnant la cavité buccale ; aucune étiologie ne lui fut trouvée : les troubles neurologiques étaient apparus avant l'institution des traitements ; l'hypothèse d'une neuropathie sensitive paranéoplasique ne put être confirmée puisqu'il n'y eut pas de contrôle anatomique, mais elle reste vraisemblable. Il n'est pas sans intérêt que le syndrome neurologique se soit développé chez une femme ayant des pieds creux et une aréflexie achilléenne, ce qui pourrait plaider pour l'extériorisation d'une tare génétique peu pénétrante à la faveur d'une affection maligne intercurante.

- l'obs. 19 comportait cliniquement l'association de signes myogènes et neurogènes périphériques ; il existait un bloc neuromusculaire myasthénique. La vérification ne montrait pas d'infiltration leucosique, mais une disparition neuronale des cornes antérieures de la moëlle, en particulier cervicale, et quelques signes discrets d'atrophie musculaire neurogène.

Cette dernière observation fit discuter le rôle du Misulban. Le patient en avait absorbé de grandes quantités (environ 3.400 mg) et avait au moins un stigmate connu de cette intoxication : la pigmentation cutanée. Les autres complications connues de ce traitement ne sont pas neurologiques : troubles digestifs et endocriniens divers, malformation foetales, et, plus rarement: perlèche, glossite, anhydrose et fibrose pulmonaire interstitielle diffuse (L.S. GOODMAN et A. GILMAN). M. DJALDETTI et Coll. ont signalé l'association d'une leucose myéloïde chronique et d'une myasthénie véritable, imputant cette dernière, par un mécanisme auto-immun, à la toxicité du Misulban (et rappelant que la fibrose pulmonaire diffuse induite par ce médicament serait, pour certains, également d'origine auto-immune).

En fait cette observation ne permet pas de rapporter avec certitude le bloc neuromusculaire à une action du Misulban ; elle repose sur l'hypothèse non démontrée d'un mécanisme immunitaire. Le syndrome de neuro-myopathie avec ou sans bloc aux examens de stimulation est connu au cours de nombreuses affections néoplasiques et a été observé au cours des leucoses (G.M. SHY et I. SILVERSTEIN).

- Des accidents neurologiques liés à l'hypoglycémie ont été décrits dans la leucose myéloïde chronique (TASCHIMA et Coll.) et sont de fâcheux pronostic ; il faut connaître cependant la possibilité de fausses hypoglycémies chez ces malades (E. ROSEAU), dues à la poursuite de la glycolyse in vitro malgré le fluorure de sodium lorsqu'il existe une forte hyperleucocytose.

- Des troubles mentaux peuvent être liés à une hypercalcémie (R.E. KNISLEY), spécialement dans les leucoses "lymphatiques".

- R. L. POWLES et J. MALPAS ont rapporté deux syndromes de Guillain-Barré (les premiers décrits) au cours de leucoses lymphoïdes chroniques.

- Dans une observation de S. M. COHEN et S. WAXMAN une myasthénie a précédé de longues années l'éclosion d'une leucose lymphoïde chronique ; l'affection, qui avait débuté vers les années 1930, était très graveet n'était améliorée que passagèrement à chaque sortie d'un médicament nouveaux ; l'éclosion de l'hémopathie quelques 15 ou 20 ans après le début entraina une amélioration considérable de l'état du patient, sans rapport avec le bénéfice des diverses thérapeutiques.

L'observation de R. HERBEUVAL et Coll. est différente : une ophtalmoplégie réductible par la Prostigmine se développe pendant l'évolution d'une leucose lymphoïde, après de fortes doses de Vincristine ; les auteurs évoquent la responsabilité de ce médicament.

- N. D'ERAMO rapporte un syndrome du sinus carotidien vraisemblablement en rapport avec une grosse adénopathie cervicale.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- C H A P I T R E III -

- LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE DE HODGKIN -

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous présentons 14 observations :

- 4 myélites radiothérapiques
- 3 atteintes pluri-radiculaires par lymphogranulomatose épidurale
- 2 méningo-encéphalites
- 1 lepto-méningite hodgkinienne
- 1 neuropathie périphérique)
- 1 myélopathie) " para-hodgkiniennes"
- 1 leuco-encéphalopathie multi-focale progressive
- 1 accident de la Vincristine

Ces observations sontprésentées dans le tableau n° 11.

TABLEAU 11

OBS	Age Sexe	CLINIQUE	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	EVOLUTION	AUTOPSIE
25	♀ 19	Hodgkin évoluant depuis 2 ans 9 mois après colbaltothérapie cervicale, constitution progressive, en 1 mois, du tableau suivant: -MI: paraplégie très spastique, troubles sensitifs profonds, hypoesthésie spinothalamique jusqu'en D 6 -MS: Hoffmann bilatéral	Rachis Ponction lombaire) Nx Lipiodol)	Etat identique 4 ans plus tard	
26	♂ 50	Hodgkin bien toléré, importants signes inflammatoires, anémie hémolytique chronique à anticorps chauds, 7 ans après le début : -paresthésies 4 membres, ataxie majeure, altération sens position MI -Babinski bilatéral	Rachis) Ponction lombaire) Nx , B12 sérique basse : 80 pg/ml N > 150	Suivi 3 ans Franche amélioration par les thérapeutiques vitaminiques	
27	♀ 59	8 mois après irradiation cervicale pour adénopathie hodgkinienne, constitution progressive en plusieurs mois : -d'une tétraplégie spasmodique -d'une hypoesthésie thermique jusqu'en D_2	Rachis) Ponction lombaire) Nx Lipiodol)	Aggravation	
28	♀ 29	15 mois après cobaltothérapie cervicale constitution progressive, en 7 mois, -d'une tétraplégie massive -hypoesthésie globale jusqu'en D_7 et hypoesthésie des MS	Rachis) Ponction lombaire) Lipiodols) Nx Myélographie gazeuse)	Décès	Nécrose coagulatrice de D_1 à D_3 avec altérations vasculaires pariétales

VOIR PAGE SUIVANTE

29	♂ 15	40 mois après le début d'un Hodgkin très évolutif : céphalées, paralysies multiples des paires crâniennes (III et VII gauche, V, VII, VIII, IX, X, XI et XII droits) Babinski gauche	Oedème papillaire Protéinorachie :0,71 g/l Hypoglycorachie:0,25 g/l 2 éléments	Décès	Leptoméningite hodgkinienne. Masse hodgkinienne de la face postéro-interne du rocher droit
30	♂ 15	6 ans après le début d'un Hodgkin peu évolutif : - gros troubles sensitifs profonds des 4 membres, ataxie massive, aréflexie MI - aux MS atteinte plus marquée à gauche (la maladie est classée stade O au moment de la constitution des troubles neurologiques)	Protéinorachie : 0,38 g/l 27% γ globulines LCR EMG normal Vitesse conduction SPE droit 40 m/s. Pas de bloc neuro musculaire. Biopsie muscle: qques infiltrats lymphocytaires interstitiels. Biopsie nerveuse : atteinte importante des gaines myéliniques	Irradiation type Kaplan + chimiothérapie Amélioration lente et continue Reprise du travail au bout de 26 mois	
31	♀ 28	Hodgkin traité par polychimiothérapie depuis 3 ans Torpeur progressive, coma, syndrome méningé, hyperthermie, crises oculo gyres	PL : 30 puis 70 puis 710 éléments/mm3 (majorité lymphocytes) Protéinorachie 2,10 g/l glycorachies normales. Cultures tous milieux négatives. Sabin et Feldman très positive (1/1000)	Aggravation	
32	♂ 46	Hodgkin depuis 33 mois Signe de Lhermitte 5 mois après irradiation cervicale. Examen normal	Radios-tomos rachis) Ponction lombaire) Nles Myélographie gazeuse)	Régression complète en 6 mois Suivi 3 ans: RAS	
33	♂ 44	3 ans après le début d'un Hodgkin très évolutif constitution très progressive en 1 an d'un déficit des MI, avec amyotrophie quadricipitale majeure, abolition des 2 rotuliens et de l'achiléen droit	Hyperprotéinorachie : 24 g/l Arrêt du lipiodol en L_2 en regard d'une vertèbre condensée.	Amélioration considérable par radiothérapie	

34	♂ 24	11 mois après le début d'un hodgkin apparition d'un coma,avec hyperthermie	245 éléments/mm3 à la PL (85 % lymphocytes) Protéinorachie : 0,52 g/l. Cultures tous milieux négatives.	Guérison.Séquelles mnésiques. considérables.Atrophie bitemporale à l'E° gazeuse	
35	♀ 20	32 mois après le début d'un hodgkin très évolutif,marqué dès le début par des douleurs du MI gauche calmées par l'aspirine,constitution d'un déficit des MI,amyotrophie loges A-E,abolition des achiléens,hypoesthésie distale globale	Protéinorachie à 0,55 g/l D_9 condensée Lipiodol : épidurite étagée de D_8 au cul-de-sac lombaire.	Décès 6 mois plus tard La radiothérapie n' avait pas influencé les troubles neurologiques.	
36	♂ 62	Atteintes radiculaires des MS : C_8D_1 droits puis gauches révélatrices de la maladie de Hodgkin	Ponction lombaire) Manométrie) Nles Myélographie gazeuse : gêne en C6-C7,condensation de D_1 en regard masse prévertébrale.Lipiodol:arrêt complet en D_1	Pas d'amélioration (?) Malgré radio et chimiothérapie	
37	♀ 55	Crises convulsives généralisées. Torpeur puis coma,rétrécissement concentrique du champ visuel Puis hémiparésie droite avec Babinski droit.	Fond d'oeil) Ponction lombaire) Nx EEG : activité épileptique occipitale à maximum gauche A°CG normale	Décès 1 mois après le début	Sarcome hodgkinien au niveau d'adénopathies abdominales. Cerveau:lésions de LEMP.
38	♂ 43	Hodgkin très évolutif depuis 7 mois,s'aggravant sous Velbé (101 mg en 53 jours)Hyperthermie. Ictère. 2 j.après injection de Vincristine : coma régressif, babinski bilatéral,troubles sphinctériens,troubles psychiques. 7 j. après l'injection atteinte neurogène périphérique extensive : déficit avec amyotrophie et steppage des MI,paresthésies des 4 extrémités [illegible]	Protéinorachie à 1,30 g/l, transitoire 2e. PL, lipiodol : nse.	Décès au 8e. mois de la maladie.	

- IERE PARTIE : OBSERVATIONS -

-:-:-:-:-:-:-:-

N° 25 B..... Nicolle A 8905

Professeur Jean Bernard

En 1963, à 19 ans, découverte d'adénopathies médiastinales à liché du thorax systématique. Une adénopathie cervicale inférieure met la biopsie et le diagnostic de lymphogranulomatose maligne. Lymographie normale. Traitée alors en province par Endoxan, corticoïdes, é dès la sortie commerciale de de médicament. En avril 1964 nette ression de l'adénopathie médiastinale

-Septembre 1964 : récidive cervicale, axillaire et médiastinale tée alors par cobaltothérapie du 7 septembre au 5 novembre 1964

. 3 600 R cutanés sur chacun des 2 champs cervicaux
. 3 600 R sur chacun des deux champs axillaires directs
. 3 600 R sur un champ thoracique antérieur
. 1 200 R sur chacun des champs obliques postérieurs.

Une hématémèse interrompt l'irradiation. La radiographie objec- un plissement gastrique d'aspect un peu lacunaire au niveau du tiers n de la portion verticale de l'estomac.

-Mai 1965 nouvelle poussée ganglionnaire axillaire bilatérale tée à nouveau par cobaltothérapie

- A partir d'août 1965, apparition progressive d'engourdisse- des membres inférieurs, troubles de la marche, incontinence sphincenne.

- Hospitalisée à St Louis le 25 août 1965
. le bilan clinique et biologique du Hodgkin est excellent
. le rachis est radiologiquement normal
. lymphographie normale
. mais paraplégie spasmodique

- Hospitalisée à la Salpêtrière (Pr. CASTAIGNE) du 13 au 24 embre 1965

Aux M.I. : paraplégie spasmodique peu déficitaire mais très stique, réflexes vifs et diffusés; Babinski bilatéral

Aux M.S. : Hoffman bilatéral

. Engourdissement cutané remontant à l'ombilic avec sensation de cartonnage et parfois de striction. A l'examen des sensibilités : erreurs importantes du sens de position des orteils, très discrets troubles tactiles (hypoesthésie du dos du pied, de la racine des cuisses), mais une sensibilité spino-thalamique altérée jusqu'en D6.

ENS COMPLEMENTAIRES

. Ponction lombaire normale (0 éléments, protéinorachie 5 g/l au Sicard; 8 % de γ globulines, 16 % de mucoprotéines, sucre et

rures normaux, Benjoin floculant du 6e au 8e tube)
. Le lipiodol est strictement normal.

Evolution ultérieure (renseignements communiqués grâce à
ligeance de son médecin traitant et de son électro-radiologiste)
- sans thérapeutique particulière, en septembre I968 la malade
é revue sans signes de récidive ganglionnaire, thorax normal "Il
iste des sequelles de paraplégie de type spasmodique; la malade arriv
rcher mais de façon encore difficile".
- En novembre I969 traitée par polychimiothérapie pour une
dive costale.

Au total, Maladie de Hodgkin chez une jeune fille de 19 ans
t présenté 9 mois après une irradiation cervicale une paraplégie
modique pratiquement inchangée 4 ans plus tard.

---

6 L..... Jean B 3802
Professeur Jean Bernard
Maladie de Hodgkin ayant vraisemblablement débuté en I959, à
ns, par une adénopathie sus-claviculaire gauche (biopsie et radio-
apie minime). En octobre I964 apparaissent un ictère fugace indé-
iné et une adénopathie axillaire gauche, dont la biopsie, vue à
ouis, affirme le diagnostic. A partir de janvier I965 le malade
suivi dans le service du Pr. Jean Bernard, régulièrement (dernière
ultation en juillet I969). Il s'agit d'une forme particulière par
arfaite tolérance clinique (examens cliniques normaux, lymphogra-
s normales) mais avec une biologie particulière : d'une part d'im-
ants signes inflammatoires, d'autre part une anémie hémolytique à
corps chauds, discrète (et souvent purement immunologique) mais
ce, quasi permanente, ayant résisté à une tentative de corticothé-
e, mais au total bien tolérée . Le malade fut d'abord traité par
elbé de long cours, en I966, mais la survenue de complications neu-
giques, bien que différentes de celles habituellement en rapport avec
édicament, a conduit à lui préférer, après 100 mg environ, d'autres
hiothérapies : Natulan, Caryolysine, Chloraminophène.
Le malade est en effet hospitalisé dans le service du Professeur
aigne à la Salpêtrière le 2 décembre I966 : depuis un mois et demi
apparues des paresthésies des pieds puis des 2 membres inférieurs
sensation d'électricité au port des vêtements et plus récemment des
sthésies des deux mains, des troubles de la marche, une sensation
au aux chevilles, des décharges électriques des cuisses à la flexion
a nuque, enfin, assis ou au lit , des troubles du sens de position
es membres inférieurs. A l'examen la démarche ataxique, le signe
omberg, la perturbation du sens de position des orteils complètent
e riche séméiologie lemniscale. La sensibilité superficielle à
les modes est normale, ainsi que la force musculaire. Réflexes
dineux normaux et symétriques , sauf l'achilléen droit plus faible.
e de Babinski bilatéral.Le F.O., les radiographies du rachis sont
ales. L'E.E.G. montre quelques anomalies un peu irritatives sous
rpnée. Ponction lombaire avec Queckenstedt Stookey normale. En
sence d'anomalie des autres tests de carence vitaminique, et du
ge à l'histamine, il existait un taux bas de vitamine B12 dans le
m : 80 $\mu\mu$g/ml (normal > 150; Biermer < 40) qui conduisit à
ituer une thérapeutique vitaminique : 4 c de Tridocélan.
L'évolution fut marquée par une amélioration importante sur-
jusqu'en février I967, stationnaire ensuite avec persistance de

resthésies mais épisodiques, une sensibilité en froid de la jambe roite.

Au total maladie de Hodgkin chez un homme de 50 ans, suivie rès de 10 ans, bien tolérée. Importants signes inflammatoires. Appari-on d'une anémie hémolytique chronique à anticorps chauds environ 5 ar rès le début de la maladie. Sept ans après le début , constitution un tabeau de sclérose combinée de la moelle avec taux bas de vita-némie B12, amélioré par la thérapeutique vitaminique.

27 M..... Rose B 583

Professeur Castaigne

Femme de 59 ans, hospitalisée à la Salpêtrière du 1er au mars I966 pour une paraplégie apparue au cours d'une maladie de dgkin.

C'est en octobre I964 qu'une consultation en O.R.L. est rendue cessaire par l'existence d'une adénopathie sous-angulo-maxillaire uche. La ponction (Pr. Ag. De Brux) affirme le diagnostic et récuse lui d'adénite tuberculeuse un instant porté. Du 5 octobre au novembre I964 on pratique une radiothérapie cervicale et axillaire

- 5 000 rads par champ cervical (2 champs)
- 4 000 " " " axillaire (2 champs)

Une radiothérapie médiastinale complémentaire (4 000 rads x 2) t entreprise du 21/12/64 au 10/2/65. Aucune récidive n'est signalée. is dès juillet I965 la malade remarque une hypoesthésie thermique et uloureuse du membre inférieur gauche puis du membre inférieur droit. novembre I965, un an après l'irradiation , débute l'impotence des I.

A l'examen en mars I966 il existe une tétraparésie spasmodique: marche spastique, signes pyramidaux aux 4 membres avec reflexes vifs binski bilatéral, Hoffmann bilatéral, mais alors que le déficit est u marqué aux membres supérieurs, prédominant à l'extrémité distale, est plus important aux membres inférieurs, surtout à droite, et rédomine à la racine. Les sensibilités tactile et profonde sont nor-les,mais il existe une hypoesthésie à la piqûre remontant jusqu' à -D5 et une hypoesthésie thermique jusqu'en D2

L'examen somatique est par ailleurs normal. Le rachis est ra-ologiquement normal, il n'y a pas de blocage au Queckenstedt Stookey la ponction lombaire : 0,2 éléments, 0,22 g/l de protéines au Sicard, % de globulines, 13 % de mucoprotéines. Le lipiodol (basculage et basculage) est parfaitement normal.

Après un mois d'hospitalisation et devant l'aggravation de impotence, la malade sort en hospitalisation à domicile.

Au total, maladie de Hodgkin chez une femme de 59 ans; 8 mois rès irradiation cervicale, constitution progressive d'une tétra-égie avec P.L. et lipiodol normaux.

---

28 C..... Hélène B 8668

Professeur Jean Bernard

Jeune fille de 23 ans, en juin I966 adénopathie sus-clavicu-ire gauche. Curage ganglionnaire cervico-médiastinal gauche Dr. Welti). Histologie " Fibrose fine, cellules de Sternberg, mbreuses cellules réticulaires ou de zones d'allure sarcomateuse". baltothérapie du 13 juillet au 19 août I966 : 4 500 rads en cervical

uche, 3 500 rads en cervical droit, 3 000 rads en champ médiastinal
térieur, 3 000 rads sur un champ médiastinal postérieur.
- Décembre I966, apparition d'une "laryngite" avec dysphonie
ès invalidante pour cette orthophoniste. Elle persistera pendant
ute la maladie.
- Hospitalisée du 22 au 27 avril I967 à St louis
. Bon état général. Examen clinique normal (hormis "la laryn-
te"
. lymphographie : aspect suspect du groupe iliaque primitif le
us haut situé à droite.
. Institution d'une polychimiothérapie : Velbé, Thiotépa et
fochromomycine en injections hebdomadaires, Natulan quotidien.
Elle est alors suivie à Montpellier (Pr. Izarn). C'est là
novembre I967 qu'apparaissent les premiers troubles neurologiques
le Pr Labauge notait en décembre un syndrome de Brown-Sequard :
résie spasmodique crurale droite, hypoesthésie thermo-algique du mem-
e inférieur gauche; aucun trouble sensitif profond . Rachis, P.L.
lipiodol tout à fait normaux.
Parallèlement l'examen ORL (Pr Guerrier) notait : " sténose
la trachée située à l'entrée de celle-ci dans le thorax, immédiatemen
arrière du manubrium sternal, il s'agit d'un rétrécissement
rculaire lié à une sclérose annulaire cicatricielle ". Elle était
en visible sur les tomographies du médiastin qui éliminaient toute
ssibilité de compression extrinsèque. Diagnostic : sténose post-
diothérapique.
Mais aggravation neurologique. En mars I968" accentuation des
hifestations médullaires avec irritation pyramidale particulièrement
tte au membre inférieur droit, zone paresthésique en hémi-ceinture
la base thoracique droite ". L.C.R. : moins de 1 élément /mm3;
bumine 0,10 g/l; Queckenstedt Stookey pression de départ à 15 cm
H20 passant à 40 facilement par compression jugulaire. Cependant
petit ralentissement du lipiodol , recontrôlé en D7-D8 avec divi-
on de la colonne opaque en 2 coulées latérales laissent un léger
ute sur l'existence d'un infiltrat épidural.
- Réhospitalisée à la mi mars I968 à St Louis:
. paraplégie spasmodique surmontée d'une zone de dysesthésies
D8
. le reste de l'examen est normal
. chimiothérapie (Vincristine, Caryolysine, Cortancyl) et
baltothérapie du 13 mars au 8 mai (2 500 rads en D7-D8 sur un champ
stérieur, 1 500 rads sur un champ antérieur)
. mais l'état neurologique ne cesse de se détériorer :
* en avril marche avec béquilles
* en mai devient grabataire, gros troubles sphinctériens
fection urinaire
. Rebasculage en mai à St louis, normal
- Hospitalisée le 28 mai I968 à la Salpêtrière (service du
. Castaigne)
. aux membres inférieurs paraplégie massive n'entrainant que
elques mouvements des membres inférieurs sur le plan du lit, tendant
passer en flexion. Troubles sensitifs superficiels à tous les
des jusqu'en D7, plus marqués à gauche. Troubles sensitifs profonds
binski bilatéral . Rétention vésicale obligeant au sondage, infec-
on urinaire
. aux membres supérieurs : déficit global et symétrique, pré-
minant aux extrémités, hypoesthésie à tous les modes, areflexie
tale.
- Myélographie gazeuse et L.C.R. normaux

les suites de l'examen épisode dyspnéique avec fièvre et cyanose, sons puis hyperpyrexie, subictère et collapsus irréversible le uin I968 ayant fait evoquer une septicémie gram - à point de rt urinaire.

EN NEUROPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 4077

Lésions médullaires à type de myélopathie post-radiothérapique. altérations nécrotiques sont étendues de D1 à D3. Présence à ce niveau ages de nécrose coagulative, avec altération vasculaire pariétale pe d'épaississement hyalin. Cedème et phénomènes d'exsudation péri- ulaire. Des lésions hémorragiques recentes sont associées à ces phé- nes paraissant en rapport avec les circonstances terminales. essous de ces lésions, démyélinisation et gliose importante des deux ceaux pyramidaux.

essus, dégénérescence ascendante des cordons postérieurs et des ceaux cérébelleux.

to al, maladie de Hodgkin chez une jeune femme de 29 ans. Sténose héale et myélite post-radiothérapiques. Cette dernière s'est révé- initialement, 15 mois après l'irradiation cervicale, par un syndrome rown-Sequard. L'évolution en fut progressivement et inexorablement avante.

---

9 L.... Philippe* B 2901

Professeur Jean Bernard

Ce jeune homme a 15 ans lorsqu'il est hospitalisé en mai I963 louis dans le service de Monsieur le Professeur Jean Bernard pour maladie de Hodgkin avec une double localisation d'emblée, cervicale édiastinale. De I963 à I965, en plus de la radiothérapie cervicale xillaire bilatérale il reçoit 5 cures de Velbé (400 mg) et de doxan.

En novembre I965 apparaissent une grande altération générale, panchement pleural gauche (exsudatif, à prédominance de polynucléés, stérile) et une atélectasie du poumon gauche due à une sténose lète de la bronche gauche. La lymphographie montre une atteinte mo- e mais diffuse des chaines ilio-lombaires . Polychimiothérapie et anol intra-pleural.

En février I966, récidive de l'épanchement, maintenant hémorra- e et qui va résister aux thérapeutiques (Caryolysine intra-pleurale) leucopénie conduit à suspendre la polychimiothérapie et à lui préfé- la cobaltothérapie. Régression de l'atelectasie et de la sténose chique.

En septembre I966 surviennent assez brusquement des hémicra- droites, des modifications de la voix, un reflux des liquides par ez.

Le malade est hospitalisé dans le service de Monsieur le Profes- Castaigne le 15 novembre I966. Il s'agit d'un malade fébrile, ady- que ; adénopathies axillaires, inguinales et latéro-cervicales, pas plénomégalie, persistance de l'épanchement pleural gauche; 2 300 000 , 5 700 GB. L'examen neurologique objective une légère raideur de la e , un Babinski gauche, et surtout des paralysies des nerfs craniens

- à gauche un III complet
- à droite :
  - . hypoesthesie dans le territoire du maxillaire supérieur, à les modes, un cornéen aboli
  - . une paralysie faciale périphérique

ervation publiée par P.Castaigne et Coll.Rev. Neuro.I969-121 n°5- p563-570

. une hypoacousie
. une paralysie de l'hémivoile droit avec abolition des ré-
kes du voile et du nauséeux, à l'origine de gros troubles de la déglu
ion et d'un encombrement permanent
. une voix bitonale par paralysie récurentielle droite
. une paralysie du trapèze
. un XII droit avec hemiatrophie

Au fond d'oeil : stase bilatérale

Le liquide céphalo rachidien , clair, contient 2 éléments/mm3; téinorrachie à 0,71 g/l en Sicard; 15 % de globulines; hypoglycorra-e à 0,25 g/l. Cultures sur tous milieux stériles. Les frottis de LCR r Marsan) ne contiennent aucun élément cellulaire.

Le tableau clinique s'aggrave rapidement. Il apparait une dégie faciale. Décès le 25 novembre I966.

MEN ANATOMIQUE GENERAL

" Thorax volumineuses adénopathies médiastinales et axillaires. mons droit et gauche truffés de nombreux nodules jaunâtres (grain mil) confluent parfois en des masses plus compactes. De plus à gauche sse poche pleurale postérieure kystique.

Abdomen: nombreuses adénopathies (iliaque, latéro-aortique, ion coeliaque, sus et pré pancréatiques). Foie et rate (190 g) sentent de nombreux nodules jaunâtres plus ou moins confluents. Les x reins, 220 et 230 g, présentent des formations nodulaires identi-s cortico-sous-corticales.

L'examen microscopique de ces différentes formations a montré lésions assez comparables caractérisées par la très grande importan-d'éléments multinuléés type cellules de Steinberg. En certaines zones spect est assez monomorphe avec prédominance d'éléments d'aspect iculaire sans structure granulomateuse franche. Certaines zones ont lement une tendance remarquable à se nécroser. Dans certains organes, parriculier le foie, l'aspect infiltratif des lésions au niveau des aces porte est caractéristique de la maladie de Hodgkin. En d'autres ions au contraire, notamment dans la rate et dans les poumons, l'as-t nodulaire des lésions , joint à la structure histologique assez omorphe, est assez inhabituel. Dans les reins les lésions présentent aspect très nécrotique et leur aspect infiltratif est assez remarqua-.

EN NEUROPATHOLOGIQUE

Le cerveau (1610 g) présentait des lésions essentiellement mé-gées. A l'examen macroscopique il existait en effet un placardblan-tre infiltrant surtout les méninges de la base, et notamment la face érieure du cervelet. Les vallées sylviennes, la région chiasmatique ient également tapissées par ces altérations pré-mériennes. De plus, s de l'autopsie, il a été découvert à la face postéro-interne du her droit, une masse tumorale descendant jusqu' au niveau du trou ipital, comblant le trou condylien antérieur et englobant le XII.

A l'examen microscopique, les lésions méningées sont caractérisées l'association d'un très grand nombre de cellules multinucléées,type nberg et d'éléments à noyau clair de type réticulaire. Ce type ionnel est trouvé surtout dans la fosse postérieure.Dans les régions othalamiques la formule est plus bigarrée avec présence de nombreux ynucléaires.

Ces lésions ont une remarquable tendance à se condenser en manchons péri-vasculaires compacts avec importantes lésions vasculaires: rose pariétale et obstruction vasculaire. Ces éléments blastomateux efoncent fréquemment le long des gaines de Wirchow. Robin, le long axes vasculaires, dans la partie la plus externe du cortex cérébral

lamelles cérébelleuses et du tronc cérébral. Dans ces diverses ons, en observe des lésions ischémiques limitées, fraiches, avec des usions hémorragiques modérées. De telle lésions sont surtout obser- au niveau du tronc cérébral. Dansla région bulbaire, il existe rès beau foyer développé autour des artères spinales antérieures à la interne des deux pyramides. Des lésions comparables sont observées iveau de l'angle ponto-cerébel eux droit. Au niveau du vermis céré- eux , des corps mamillaires et à la face supérieure de la première orale droite, au niveau de sa pointe, des lésions comparables sont entes.

Dans la fosse postérieure il existe une masse tumorale limitée déve- ée à partir de la dure-mère qui à ce niveau est envahie par du tissu kinien. L'os sous-jacent présente une infiltration caractéristique lupart des nerfs craniens sont englobés dans l'infiltration tumorale ains sont envahis par des éléments réticulaires.

Au niveau de la moelle l'infilteation méningée est comparable à celle hémisphères quoique discrète; elle parait prédominer en arrière où englobe l'émergence des racines postérieures qu'elle infiltre parfoi la moelle dorsale moyenne il existe un foyer spongieux dans les ons postérieurs et une infiltration tumorale le long des gaines de how-Robin

Au total maladie de Hodgkin très évolutive chez un jeune homme de ns, décès après 3 ans 1/2 d'évolution. Paralysies multiples des es craniennes et en particulier véritable syndrome de Garcin du droit. Autopsie : prolifération endo cranienne d'une masse tumorale kinienne et intenses lésions méningées de même nature englobant et hissant les nerfs craniens et plus accessoirement quelques racines ales.

D C..... Serge B 5796
Professeur Jean Bernard

En janvier I961 apparaissent chez ce garçon de 15 ans, des adé- thies cervicales droites considérées comme tuberculeuses et traitées e telles pendant 1 an à son domicile puis à Berck.

En février I962 le malade est adressé au Professeur Jean ard devant l'inefficacité du traitement. L'examen constate deux opathies cervicales droites de la taille d'un oeuf, élastiques, do-fluctuantes, excellent état général, rien d'autre par ailleurs, en rs des lésions de capillarité thrombosante des membres inférieurs, -. La ponction ganglionnaire note une hyperplasie réticulaire très rtante avec la présence de quelques cellules pré-Steinbergiennes. La sie d'un ganglion est beaucoup moins démonstrative : " ... on est bé avant tout par une hyperplasie reticulaire considérable et diffu- l'architecture du ganglion persiste et on ne trouve pas de granulocy- pas de fibriose, pas de fibrose, pourtant cà et là on remarque des ents fortement dystrophiques à noyau boursoufflé "(Dr Chome)).

les jours suivants la biopsie, on assiste à une brusque augmenta- de volume de la masse latéro-cervicale, du volume d'un pamplemousse, e et pseudo-fluctuante, et à l'apparition de signes inflammatoires à 62, 14 200 blancs, 6,20 g/l de fibrine. La radiothérapie (2 ps cervicaux droits, 1400 rads par champ) amène une considérable ession.

La maladie entre alors dans une longue quiescence. Les contro cliniques et biologiques sont normaux. Une lymphographie (mai I965) normale.

En mai -juin I967 apparaissent des troubles neurologiques qui le nt hospitaliser à la Salpêtrière chez Monsieur le Professeur staigne, du 13 juillet au 24 août. En mai apparaissent en effet une urdeur du mollet droit, paresthésies (fourmis) de la main et de avant-bras gauche, douleurs lancinantes à maximum nocturne dans les territoires. Environ 15 jours plus tard la marche devient difficiet le membre inférieur droit se dérobe, puis le patient note e maladresse croissante de la main gauche. A St Louis où il est abord hospitalisé on note juste une petite adénopathie sus-claviaire droite dont on pratique l'exérèse-biopsie (l'histologie nclut : Hodgkin à forme lympho-histiocytaire). Après celle-ci le lade est classé stade O et hémogramme, myélogramme, biologie, lymographie, radiographie squelettique sont en effet normaux. Il n'y pas d'amylose (rouge Congo, biopsie rectale négatives, absence protéinurie). L'examen neurologique à la Salpêtrière objective :

- une grande ataxie statique et locomotrice. La marche seule impossible. Avec aide, la jambe droite retombe lourdement sur le .

- la force musculaire est diminuée à la racine du membre férieur droit, à la partie distale du membre supérieur gauche, avec otrophie des muscles de la main gauche, amyotrophie thénarienne butante de la main droite

- en dehors des troubles sensitifs subjectifs précédents étude des sensibilités objective une hypoesthésie du dos et de la ume de la main gauche respectant le chaud-froid mais surtout de s troubles de la sensibilité profonde, aux 4 membres avec une te prédominance au membre supérieur gauche : anomalies du sens position des segments de membre, préhension aveugle très perturbée apason très diminué, astéréognosie bilatérale.

- les réflexes ostéo-tendineux sont abolis aux membres inféeurs. Bicipital et tricipital sont abolis au membre supérieur gaue, tricipital au membre supérieur droit.

Cutanés plantaires en flexion

Ponction lombaire : 3 éléments /mm3, protéines 0,38 g/l au card, 27 % de γ globulines (à noter une albuminorrachie à St uis en juin I967 de 0,70 g/l pour 4 éléments.

L'E.M.G. est normal, les vitesses de conduction un peu dimiées : sciatique poplité externe droit 40 m/s
cubital gauche 48 m/s pour le potentiel de muscle
46 m/s " " " de nerf

Il n'y a pas de bloc neuro-musculaire. La biopsie musculai court péronier latéral droit) montre juste quelques infiltrats terstitiels discrets faits d'éléments lymphocytaires. Biopsie d'un agment de nerf musculo-cutané au 1/3 inférieur de la jambe montre une atteinte importante des gaines myéliniques avec prolifération d'éléments schwanniens et de collagène. Pas de signes inflamtoires ou d'altérations d'autre nature". (Pr. Ag. Escourolle)

Suivi à St Louis le malade fut d'abord traité par Caryolyne-Cortancyl et irradiation sus-diaphragmatique type Kaplan de otembre à novembre I967. Toujours en pleine quiescence de sa malae on assiste à une amélioration lente mais très importante de sa uropathie.

- en décembre I967 : marche avec un aide
- en avril I968 amélioration considérable de la marche et des uvements du membre supérieur
- en février I969 marche seul et sans canne
- en août I969 a repris son travail à mi-temps

Le chloraminophène et le Natulan d'entretien sont arrêtés depuis février I969.

u total, maladie de Hodgkin chez un jeune garçon de 15 ans, particulière par son type histologique et son évolutivité. Six ans après e début constitution d'une neuropathie peripherique principalement ensitive et lentement régressive.

' 31 G.... Elisabeth B 5229
Professeur Jean Bernard

Maladie de Hodgkin dépistée en I964 chez une femme de 28 ans t suivie 3 ans à Chateauroux, traitée par polychimiothérapie.

En mai I967, entre à l'hôpital de Chateauroux, pour recevoir transfusions, le 31 mai la malade est prostrée, refuse de s'hailler et de s'alimenter, il apparait une torpeur progressive et ientôt un coma.

Hospitalisée le 6 juin I967 à St Louis (Professeur Jean ernard), la malade , très fébrile, est dans un coma calme mais éagissant aux incitations; il existe un syndrome méningé avec raieur de la nuque, quelques vomissements; réflexes vifs et symétriques .O. normal.Ponction lombaire : liquide clair, 30 éléments, protéiorrachie 0,50 g/l, glycorrachie normale.

Le 8 juin, 70 éléments à la ponction lombaire (lymphocytes)

Le 10 juin la torpeur s'aggrave, il apparait un Babinski auche. E.E.G. " rythmes lents généralisés réalisant l'aspect d'un ommeil profond entrecoupé de réactions d'éveil, pas de rythmes as de signes de souffrance en foyer ni signes d'activité épileptique".

u total il s'agit d'une méningo-encéphalite dont l'étiologie, en 'absence de données particulières de la ponction lombaire (cultures sur tous milieux stériles, pas de bacilles de Koch, pas de orulose) est inconnue. La malade est néanmoins mise à un traitement nti-tuberculeux

Le 13 juin il y a 741 éléments à la P.L. : majorité de lymphoytes, quelques polynucléaires, 2,10 g/l de protéine, sucre 0,50g/l l apparait à l'E.E.G. des signes de souffrance hémisphérique gauche, andis que la malade fait des crises oculogyres et présente des mouements cloniques de l'hémicorps droit.

Le 15 juin, à la Clinique des Maladies du Système Nerveux où a malade est transférée, on note un coma, la malade réagit de faon inappropriée aux incitations, il existe des crises oculogyres : à 12 secousses vers la droite, toutes les 30 secondes environ, pas e déficit , cutanés plantaires en flexion mais troubles du rythme espiratoire, bouffées vaso-motrices; température à 40°. La gravité e son état fait renoncer à la biopsie corticale envisagée et la alade retourne le lendemain à Chateauroux.

L'enquête virale pratiquée à St Louis revient négative. ar contre le séro-diagnostic de toxoplasmose (test de lyse : réaction de Sabin et Feldman modifiée) est fortement positif : 1/1000

u total, " Maladie de Hodgkin chez une jeune femme de 28 ans. Dans a 3ème année d'évolution constitution d'une méningo-encéphalite oxoplasmique.

32 M.... Henri A 8149
Professeur Jean Bernard

C'est vraisemblablement en octobre I962, à 43 ans, que débute cette maladie : adénopathie cervicale droite isolée. Ce n'est qu'en janvier I964 qu'une biopsie est pratiquée à Angers, permettant le diagnostic de maladie de Hodgkin

A St Louis, dansle service de Monsieur le Professeur Jean Bernard, en mars 64, il existe un prurit, des adénopathies cervicales multiples et inguinales, l'adénogramme confirme les données de la biopsie. Traité d'abord par le Velbé, une irradiation cervicale est pratiquée en décembre I964 à Angers (4000 rads sur les aires cervicales). Une lymphographie de mars 65 est normale.

C'est en mai I965 que le malade se plaint de fourmillements dans les deux mains et le long de la colonne vertébrale lorsqu'il fléchit la nuque. Réhospitalisé à St Louis en juin l'examen clinique est strictement normal en dehors d'un pois cervical gauche, lymphographie et tomographie du médiastin sont normales, ainsi que les radiographies et tomographies du rachis cervical et dorsal. Ponction lombaire et épreuve de Queckenstedt Stookey sont normales.

Transféré à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur Castaigne le 5 juillet , l'examen neurologique est normal ainsi que la ponction lombaire : 6 éléments/mm3; protéinorrachie : 0,22 g/l au Sicard, 5 % de γ globulines

La myélographie gazeuse est tout à fait normale.

Les paresthésies vont s'amender à partir de eptembre I965, disparaitre à partir de novembre. Le malade sous chimiothérapie continue (Velbé) se porte toujours parfaitement bien à la dernière consultation d'avril I969.

En total, Maladie de Hodgkin chez un homme de 43 ans. Cinq mois après irradiation cervicale apparition d'un signe de Lhermitte. Tous examens normaux. Régression spontanée.

---

33 L..... Robert A 8383
Professeur Jean Bernard

On découvre en I961, chez cet homme de 44 ans, des adénopathies cervicales gauches qui justifient en I962 à Arras un curage ganglionnaire sus-claviculaire gauche, sans autre thérapeutique.

A partir d'avril I964, parallèlement à une altération de l'état général, le malade se plaint de douleurs lombaires à irradiation à la face antérieure des cuisses, d'abord droite puis gauche, évoluant par accès capricieux , douleurs à recrudescence nocturne.

Le malade consulte Monsieur le Professeur Jean Bernard en mai I965. L'adénogramme confirme le diagnostic de Hodgkin. Une thérapeutique au Velbé est entreprise. Cependant l'aggravation des douleurs qui s'étendent maintenant de chaque côté à la face supéro-interne des jambes, l'apparition de dérobement de la jambe droite conduisent à l'hospitaliser à St Louis en juillet I965.

Il s'agissait d'un Hodgkin très évolutif avec des adénopathies cervicales et axillaires mais surtout de grosses adénopathies profondes, médiastinales et lombaires (qui refoulaient le rein gauche)

Les signes inflammatoires importants (fièvre, V.S. à 114 1ère heure, fibrine à 12 g). Sur le plan neurologique : déficit avec amyotrophie et areflexie des membres inférieurs . Sur les radiogra-

hies lombaires la vertèbre L2 est condensée. I existe un blocage à a manoeuvre de Queckenstedt Stookey et le liquide xanthochromique, ontient 24 g/l d'albumine pour 1,6 élément.

Hospitalisé à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le rofesseur Castaigne du 29 juillet au 5 août I969 il existe un défi- it des racines des 2 membres inférieurs avec amyotrophie quadrici- itale, très importante à droite, une abolition des 2 rotuliens et e l'achilléen droit, mais les sensibilités sont normales, il n'y a as de trouble sphinctérien, les cutanés plantaires sont en flexion. e lipiodol mis par voie sous-occipitale s'arrête en regard de L2, vec un arrêt de type extra-dural.

A la polychimiothérapie une radiothérapie centrée sur blo- age est entreprise, poursuivie à Arras.

Suivi en consultation jusqu'en mars I966 l'amélioration est onsidérable.

On apprend cependant que le malade est hospitalisé à Arras en écembre I966 dans un état désespéré avec en particulier des compli- ations hématologiques dues à sa chimiothérapie.

Au total, maladie de Hodgkin chez un homme de 44 ans, très volutive. Trois ans après le début de la maladie constitution rès progressive d'une atteinte polyradiculaire des membres infé- ieurs, remarquable par la modicité du déficit en regard de l'amyo- rophie et rapportée sur la foi des examens complémentaires à une pidurite spécifique dont la localisation était très précisément n regard d'une atteinte vertébrale et de volumineuses adénopathies xcellent résultat de la radiothérapie.

° 34 T..... Michel B 7900
Professeur Jean Bernard

Il s'agit d'un garçon boucher de 24 ans chez lequel on écouvre en janvier I967 une adénopathie sus-claviculaire gauche. ospitalisé en avril à l'hôpital de Chartres où on ne note ni prurit i altération générale; la biopsie permet de diagnostiquer la mala- ie de Hodgkin; on entreprend un traitement au Natulan.

En juillet I967 le malade est hospitalisé dans le service de onsieur le Professeur Jean Bernard à St Louis. Il existe une attein- e sus-claviculaire bilatérale et latéro-trachéale droite, la lym- hographie est normale. La biopsie conclut " à une maladie de Hodg- in à forme sclérée nodulaire". On fait une cure de Caryolysine uis une irradiation type Kaplan du 19 septembre au 7 novembre 67. e bilan après irradiation montre juste un discret élargissement du édiastin supérieur.

Le 28 décembre I967 le malade est hospitalisé à Chartres: oma vigil, incontinence sphinctérienne, pyrexie à 40°. L'examen est ormal, la nuque souple. A la ponction lombaire, le liquide clair, st hypertendu avec 245 éléments/mm3 (80 % lymphos, 10 % polys, 0 % cellules x), albuminorrachie 0,52 g/l, sucre 0,70 g/l, cultures tériles, pas de bacilles de Koch à l'examen direct. Le fond d'oeil st normal. L'E.E.G. montre des anomalies lentes diffuses à discrète rédominance antérieure et moyenne gauche. On institue dans le doute ne thérapeutique anti-tuberculeuse. L'apyrexie est obtenue en une emaine, les ponctions lombaires montrent une décroissance régulière e la pléiocytose (dont la formule est toujours de 80 % de lympho- ytes) mais l'albuminorrachie croîtra jusqu'à la fin janvier (1,44g/) pour se normaliser petit à petit. Le médecin notait un retour très

parfait des fonctions intellectuelles et surtout mnésiques :
.. s'il y a un certain retour à la conscience, dit l'observateur,
y a persistance d'une amnésie totale; il semble bien par exemple
e la vue des gens qu'il a autour de lui suscite quelque chose en
.; mais il est incapable de retrouver un nom quel qu'il soit; alors
'au départ tout cela comportait de sa part une certaine indifféren-
, il est visible maintenant qu'il souffre de sa condition...."

C'est dans ces conditions que le malade est hospitalisé
la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur Castaigne
22 février au 16 mars 1968. Le malade est apyrétique, en bon
at général, l'examen neurologique et clinique est normal. On note
e l'origine tuberculeuse n'a jamais été formelle et que la culture
r Loewenstein s'est révélée négative. On suspend le Trecator en
ison des troubles psychiques. Le malade a des troubles mnésiques
nsidérables : il a tout oublié de ce qui lui est arrivé depuis
âge de 17 ans : il peut donner des détails sur son enfance, dit
oir passé le certificat d'études, se souvient du nom de l'institu-
ur, de quelques camarades de classe, se souvient avoir arrêté
école à 14 ans et avoir été placé dans une boucherie chevaline. Ses
uvenirs s'arrêtent là: ne se souvient plus s'il a fait son service
litaire (ce qui l'irrite beaucoup) ignore qu'il a été fiancé;
nore son âge, est désorienté dans le temps et dans l'espace, ne
connait pas sa soeur, est incapable de se souvenir d'une phrase
'il vient de lire, ne se souvient pas d'avoir vu le médecin d'un
ur à l'autre.Sous narco-analyse les mêmes résultats sont obtenus ?
pendant sous l'emprise de colères (assez fréquentes, le malade
ant assez agressif) il révèle des détails (sur son service militai-
) qu'il était incapable de se remémorer normalement.

L'examen psychométrique (Mme Tessier du Gros) apporte
s renseignements suivants :

" Wechsler Bellevue Q.I. Verbal 66
Q.I. Perf. 78
Q.I. total 69

Wechsler Memoire M.Q. 54
Benton C note présumée : 8, note obtenue 4
Rey copie type IV; mémoire : refus
Bender

Malade difficile à examiner car il ne supporte pas l'échec
s'impatiente et refuse de persévérer lorsqu'il ne réussit pas une
reuve. Le niveau intellectuel est très inférieur à la moyenne.
oi que les épreuves performance du Wechsler soient nettement meil
res que les épreuves verbales , le scatter de ce test révèle une
térioration de l'ensemble des facultés, si l'on considère que le
lade a obtenu son certificat d'études et devrait avoir un niveau
yen. Seules les épreuves perceptivo-motrices de copie de dessins
nt bien réussies, parcequ'elles ne font pas appel à la mémoire.
semble en effet que la baisse des facultés s'explique par l'amnésie
vère dont souffre le malade. Le manque du motd'origine amnésique
ne à la fois l'expression et la compréhension du langage. Il en
sulte que les épreuves verbales de compréhension et de similitudes
ntpresque nulles. En raison de ses troubles mnésiques sévères qui
gendrent des troubles du caractère, M. T.. se présente comme un
bile ou un dément. Il est de plus très déprimé et parle de se
icider."

<u>amens complémentaires</u> : Fond do'eil normal. L'E.E.G. montre des
omalies discrètes et diffuses, du rythme de base (α irrégulier,

de réactivité inconstante, mêlé de très nombreux rythmes rapides diffus).

La ponction lombaire retire un liquide clair, 10 lymphocytes/mm3, 0,40 g/l de protéine au Sicard, 40 % de γ globulines, sucre et chlorures normaux.

L'encéphalographie gazeuse révèle une très importante et élective dilatation des 2 cornes temporales, plus marquée à gauche. Le malade ne peut reprendre unevie sociale normale. Une agitation et une agressivité croissantes nécessitèrent son internement à l'hôpital psychiatrique de Bonneval de Mars à Novembre I968. Revu par son médecin au début de I969: il n'y avait aucun réveil de sa maladie de Hodgkin mais il garde de très importants troubles mnésiques.

Au total, maladie de Hodgkin chez un jeune homme de 24 ans. Onze mois après le début, méningo-encéphalite d'origine indéterminée laissant des sequelles mnésiques considérables avec une grosse atrophie temporale bilatérale à l'encéphalographie gazeuse.

N° 35 T.... Claudine B 8999
Professeur Jean Bernard

C'est en février I965, qu'apparaissent chez cette jeune fille de 20 ans, des douleurs du membre inférieur gauche, diffuses sans caractère radiculaire et calmées par l'aspirine. Il s'y associera bientôt une altération générale, des adénopathies inguinales droites puis gauches, dont la biopsie en août , affirme la maladie de Hodgkin.

Hospitalisée à Lille la lymphographie objective l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique. Traitée par Caryolysine, radio et cobaltothérapie inguinale. Néanmoins des poussées évolutives (altération générale, prurit, douleurs du membre inférieur gauche) surviennent en décembre I965, novembre I966, Noël I967. Suivie par Monsieur le Professeur Jean Bernard à partir de mars I966, des chimiothérapies successives sont entreprises (Velbé, Endoxan, chloraminophène). En février I968 il apparait en plus une détermination cervicale droite mais la polychimiothérapie entreprise, mal supportée, doit être arrêtée.En avril I968 la malade est en pleine poussée évolutive, les douleurs s'intensifient, il apparait un déficit moteur progressif du membre inférieur gauche. L'endoxan améliore la situation mais le déficit s'aggravant et la marche étant de plus en plus difficile la malade est hospitalisée à St Louis puis à la Salpêtrière (4 au 19 juin I968) dans le service de Monsieur le Professeur Castaigne.

La force musculaire est très diminuée aux deux meubres inférieurs, mais plus à gauche, de façon globale mais surtout à l'extrémité distale, rendant la marche très difficile. Amyotrophie prédominant à la loge antéro-externe des jambes. Réflexes achilléens abolis, rotuliens très faibles, cutnnés plantaires en flexion. Aux douleurs déjà citées, s'associent des brulûres des plantes des pieds; l'examen objectif des sensibilités note une hypoesthésie distale non dissociée, superficielle et profonde, plus marquée à gauche. La malade est pâle, sub-fébrile; petite adénopathie axillaire et sus-claviculaire droites; ichtyose généralisée et pigmentation. Le L.C.R. est clair, il n'y a pas de blocage à la manoeuvre de Queckenstedt Stookey, 5,5 éléments/mm3, 0,55 g/l d'albumine. Sur

les radiographies du squelette la vertèbre D9 est légèrement condensée. Le lipiodol introduit par voie sous-occipitale montre une épidurite étagée de D8 au cul de sac lombaire qui est comblé avec des arrêts plus marqués en D8-D9-L1-et L4.

La malade va subir une radiothérapie à Lille. Mais en décembre I968 la malade décède en cours d'une dernière poussée, l'atteinte neurologique étant pratiquemment inchangée.

Au total, maladie de Hodgkin chez une jeune fille de 20 ans. Constitution d'une atteinte polyradiculaire des membres inférieurs 3 ans après le début avec au lipiodol une épidurite étagée de D8 au cul de sac lombaire. Vertèbre D9 condensée. Atteinte ganglionnaire lombo-aortique dès le début de la maladie. Douleurs du membre inférieur gauche inaugurales, tout à fait parallèles à l'évolution générale.

N° 36 F..... Gabriel B 8162
Professeur Castaigne

Cet homme de 62 ans se plaint en septembre I967 de douleurs dorsales hautes, accrues par la toux et d'une impotence de la main droite.

Il est hospitalisé à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur Castaigne le 18 octobre I967. L'examen met en évidence un syndrome radiculaire C8-D1 du membre supérieur droit. En raison d'importantes lésions arthrosiques de la colonne cervicale le premier diagnostic envisagé est celui de lésion radiculaire par cervicarthrose. Cependant il existe une éosinophilie sanguine à 8 % et surtout une masse du creux axillaire gauche dont la biopsie confirme le diagnostic de Maladie de Hodgkin. Le tableau clinique s'aggrave par ailleurs : atteinte C8-D1 gauche, apparition d'une splénomégalie, d'une adénopathie sus-claviculaire droite, d'une masse de la fosse lombaire droite refoulant le pôle inférieur du rein à l'urographie et enfin d'un chylothorax bilatéral (liquide laiteux avec de nombreuses hématies, nombreux leucocytes, nombreuses cellules endothéliales macrophagiques, ou à noyau rond et cytoplasme basophile; albumine 40 g/l; lipides 5,3 g/l).

La ponction lombaire est normale, sans blocage, avec 0,6 éléments, 0,22 g/l de protéine au Sicard, 2 % de γ globulines. La myélographie gazeuse montre une gêne en regard de C6-C7 et sur les coupes tomographiques D1 parait condensée avec au-devant d'elle une masse refoulant en avant la trachée. Le lipiodol apporte la surprise d'un arrêt complet en D1, de type extra-dural, alors que la séméiologie neurologique est inchangée et qu'il n'existe aucun signe de compression médullaire.

La lymphographie montre enfin des adénopathies lombo-aortiques. Sur les conseils du Pr Ag. J.D. Binet une polychimiothérapie est instituée (Cortancyl, Natulan, Oncovin , Caryolysine) qui entraine une amélioration spectaculaire : amélioration de l'état général, disparition des adénopathies, de la splénomégalie, le chylothorax se tarit. Le Velbé est donné en entretien . Mais devant la persistance de l'atteinte neurologique une irradiation complémentaire de la colonne cervicale basse est entreprise par le Pr Langier à Necker.

Réhospitalisé en mai I968 pour une pneumopathie aigue du lobe supérieur droit, les spécialistes posent le diagnostic de poumon radiothérapique; l'atteinte neurologique est inchangée.

Le malade très infidèle, n'a été revu qu'en août I969 à

Necker. Sans traitement, il allait néanmoins très bien, il avait une petite adénopathie axillaire gauche.
Au total, maladie de Hodgkin chez un homme de 62 ans, révélée par une atteinte radiculaire du membre supérieur droit. Malgré une P.L. avec épreuve manométrique normale, unemyélographie gazeuse sub-normale, arrêt complet du lipiodol en D1, en regard d'une condensation vertébrale et d'une masse refoulant en avant la trachée. Stabilisation sans régression des troubles neurologiques.

N° 37 B..... Maria *
Professeur Castaigne

Femme de 55 ans hospitalisée à la Clinique des Maladies du Système nerveux le 26 juin 1962 pour un état confusionnel avec crises épileptiques.

Les troubles débutent brusquement le 5 juin 1962 par plusieurs crises épileptiques généralisées suivies d'un état de confusion mentale. A l'hôpital Broussais l'état psychique ne s'améliore progressivement que quelques jours plus tard et l'examen neurologique est normal (L.C.R., examens hématologiques normaux) La réapparition des troubles mentaux, leur aggravation après de nouvelles crises généralisées le 23 juin 1962 justifient le transfert à la Salpêtrière.

La confusion mentale avec phases d'agitation et de stupeur s'aggrave les jours suivants pour confirmer vers la fin à un état sub-comateux. Il existe des troubles visuels avec rétrécissement concentrique du champ visuel à type de cécité corticale. L'examen neurologique est normal en dehors d'une hypert nie oppositionniste La température est à 37°8-38°. T.A. 15-8 Hémogramme 4 320 000 GR 11 000 GB (86 PN, 3 PE, 10 lymphos, 1 mono) V.S. 4-11 B.W. negatif Urines normales . Glycémie 1,02 - Urée 0,24 Bilan électrolytique normal.

Radiothoracique normale. F.O. normal E.E.G. : activité épileptique permanente occipitale à prédominance gauche avec rythme lent en dents de scie à 1 c/sec. Artériographie carotidienne gauche normale.

L'éventualité d'une formation expansive de la fosse postérieure ou d'un accident vasculaire dans le domaine vertébro-basilaire est discutée.

Mort le 6 juillet 1962 après aggravation de l'état de conscience ,nouvelle crise généralisée, hémiparésie droite avec signe de Babinski droit.

* Cette observation a fait l'objet d'une publication par MM. CastaigneP., Buge A., Escourolle R. et Me Berger dans la Presse Médicale 21 avril 1965, 73, 20, P. 1167-1170

AUTOPSIE : volumineuse tumeur juxta-pancréatique blanchâtre faite de masses polylobées d'allure ganglionnaire plus ou moins confluentes. Plusieurs nodules arrondis métastatiques occupent le lobe gauche du foie. En dehors d'un volumineux fibrome utérin il n'existe pas d'autres anomalies viscérales.

ANATOMOPATHOLOGIE : L'examen microscopique des viscères révèle l'existence d'une tumeur ganglionnaire faite d'une multitude d'éléments réticulés avec de nombreuses mitoses associées à quelques lymphoblastes et quelques plasmocytes. Il existe d'assez nombreuses cellules plus volumineuses à noyaux polylobés et bourgeonnants, rappelant l'aspect des cellules de Sternberg. Le tissu pancréatique n'est que modérément envahi. Les formations hépatiques ont un aspect identique. Les lésions, où aucun élément grumeleux n'a été observé, font retenir le diagnostic de sarcome hodgkinien.

NEUROPATHOLOGIE Il existe, à la coupe du cerveau un aspect granuleux et brunâtre au niveau des circonvolutions occipitales externes chevauchant sur le cortex et la substance blanche.

Etude microscopique: inclusions en celloïdine, paraffine, congélation; colorations: hématéine, eosine, loyez, Nissl, Mallory, Van Gieson, PAS, Luxol , Fast, Blue, Bodian, Scharbach, Feulgen, bleu de Toluidine, Wilder

1° Les lésions les plus remarquables siegent dansla substance blanche. Elles consistent en de petites plages de démyélinisation les unes à bord net, d'autres plus estompées, isolées ou groupées en aires plus ou moins confluentes, allongées dans l'extrémité des axes blancs, siégeant en bordure du cortex sur lequel elles empiètent légèrement et s'étendant peu en profondeur. Leur taille varie de quelques millimètres à une tête d'épingle. Les axones à leur niveau, paraissent assez bien conservés. Quelques éléments purement microscopiques et sans réaction cellulaire sont également à signaler. Ces lésions sont bilatérales avec un maximum sur l'hémisphère gauche et prédominent dans les régions occipitales en particulier dans l'axe blanc de O2,O3 et du gyrus fusiforme. On les observe aussi plus en avant dans l'axe blanc de T3 T4 et plus haut dans P1 et P2

Ces zones sont le siège d'importantes modifications cellulaires. Il existe des signes inflammatoires marqués avec infiltrats lymphocytaires périvasculaires et corps granuleux. Il s'y associe une astrocytose importante mêlée d'éléments volumineux à noyaux irréguliers, quelquefois monstrueuse, parfois en mitoses, qui rappellent les aspects d'astrocytes monstrueux signalés par Aström.

On observe de plus de nombreuses formations arrondies, brunâtres ou violacées à l'hématéine-eosine, rouge sombre au Mallory, rosées au PAS, bleues au Luxol fast Blue qui paraissent prédominer en périphérie des foyers. Certains de ces éléments sont très réguliers, entourés parfois d'une frange cytoplasmique allongée. Souvent plus irréguliers, ils paraissent siéger à l'intérieur d'un noyau, coexistant avec des éléments nucléaires plus ou moins individualisables.

Enfin de-ci, de-là dans la substance blanche, on remarque des infiltrats périvasculaires et des condensations d'éléments microgliaux arrondis, notamment dans le centre ovale et la capsule interne.

2° Il existe, d'autre part, des lésions corticales, importantes, diffuses, de densité inégale et de type varié. Il s'agit le plus souvent d'une prolifération microgliale diffuse tantôt en batonnets, tantot en nodules, sans images de neuronophagie,

associée fréquemment à des infiltrats lymphocytaires périvasculaires. Une prolifération astrocytaire est souvent associée mais en de nombreuses régions elle est isolée. Quelques corps granuleux, des cellules endothéliales hypertrophiées sont parfois observées. Des zones d'aspect sensiblement identique comportent également des flaques hémorragiques discrètes au sein d'une vasodilatation notable.

Ces lésions siègent parfois en regard des foyers sous- corticaux , en constituant plus ou moins le prolongement. Le plus souvent elles sont isolées, particulièrement nettes dans le cortex pariétal et occipital, le gyrus lingual et, de-ci de-là dans le cortex temporal.

Dans certains de ces foyers il existe de fréquentes images d'inclusions intra-nucléaires. Celles-ci consistent en une formation arrondie faiblement eosinophile , rouge au Mallory non colorée par le PAS et par la réaction de Feulgen. Les éléments nucléaires refoulés à la périphérie sans être altérés, semble-t-il, apparaissent sous forme d'une auréole délicate séparée par une zone claire de l'inclusion. Rarement celle-ci occupe la totalité du noyau. Il est parfois difficile d'affirmer la nature des cellules porteuses d'inclusion. Si certaines paraissent bien correspondre à des éléments oligodendrogliaux, la plupart , par la taille et l'allure de la chromatine encore visible, sont nettement de type astrocytaire.

Les neurones , en tout cas, sont indemnes de ce type de lésions et présentent tout au plus des signes de souffrance ischémique plus marquée dans les cornes d'Ammon.

Enfin, de manière symétrique dans le sillon P1 et P2 des deux côtés, il existe deux plages limitées cicatricielles avec gliose, neurones incrustés. Ces lésions paraissent d'allure vasculaire et ne présentent aucune similitude structurale avec les lésions précédentes. Elles pourraient tout au plus évoquer les lésions d'origine vasculaire et hémorragique observées par Hutchinson et Coll. dans les processus réticulopathiques.

3° Les noyaux gris présentent des lésions semblables aux lésions corticales, mais plus modérées, notamment dans le thalamus et plus accessoirement dans le noyau caudé; le pallidum, le noyau amygdalien gauche. Les inclusions intranucléaires sont visibles dans le noyau antérieur du thalamus.

4° Le tronccérébral est le siège de lésions beaucoup plus discrètes. Des nodules microgliaux et quelques rares périvascularites sont visibles dans les tubercules quadrijumeaux postérieur, le pied de la protubérance. Dans le pédoncule cérébelleux supérieur des noyaux astrocytaires irréguliers et des inclusions ont été observés.

5° Le cervelet est normal. La moelle épinière n'a pas été examinée.

6° Les méninges sont le siège de lésions inflammatoires modérées en regard des zones altérées.

N° 38 G.... Djoko A 9076
Professeur Jean Bernard

Médecin Yougoslave de 43 ans. En février 1965 apparaissent en climat fébrile, des adénopathies sous-maxillaires gauches. En

juin la biopsie permet le diagnostic de Hodgkin. Traité par Cortancyl et Velbé (101 mg du 6 juillet au 28 août), la maladie s'aggrave cependant.

Hospitalisé à St Louis dans le service de Monsieur le Professeur Jean Bernard le 7 septembre 1965 : malade hautement fébrile, adénopathies cervicales gauches, pôle de rate, adenopathies ilio- lombaires à la lymphographie, atteinte hépatique avec subictère et hépatomégalie modérée (36 mg/l de bilirubine essentiellement conjuguée , transaminases glutamo-pyruviques à 165u, hypoalbuminémie à 16,5 g/l) enfin importants signes inflammatoires. Examen neurologique normal , hormis des réflexes tendineux diminués aux membres inférieurs, en particulier l'achilléen gauche. La biopsie ganglionnaire conclut à une prolifération indiscutablement maligne avec nombreuses cellules de Sternberg. Dans maladie de Hodgkin grave avec une atteinte disséminée et probablement une détermination hépatique spécifique.

Le 14 septembre un premier essai thérapeutique est tenté : Vincristine (doses non précisées) et Caryolysine en injection Natulan, corticoïdes. Mais l'état du malade ne cesse de s'aggraver. Le 16 septembre : coma avec bouffées délirantes hautement fébrile, aggravation de l'ictère, rétention d'urines, météorisme abdominal, mais aucun signe neurologique focalisé. Mais le 21 septembre et parallèlement à un deuxième essai thérapeutique(TEM), une franche amélioration se dessine : reprise de la conscience, de l'alimentation orale, atténuation de l'ictère.Cependant :

- il persiste des altérations hépatiques (subictère, élévation à plusieurs reprises des transaminases, hypoalbuminémie à 10 g/l.
- le transit est de plus en plus défectueux et le 24 septembre le syndrome occlusif est au complet, cédant heureusement les jours suivants
- une hypokaliémie passagère, maxima le 28 septembre (2,3 mEq/l) sera vite jugulée
- il apparait surtout des troubles neurologiques : d'une part des troubles psychiques (épisodes de désorientation, de délire), d'autre part un mélange de signes centraux (Babinski bilatéral, troubles sphinctériens) et périphériques (diminution de la force musculaire des membres inférieurs notée dès le 21 septembre , areflexie de plus en plus étendue) qui a pu faire évoquer une localisation épidurale de la maladie d'autant plus que la P.L. ramène un liquide xanthochromique acellulaire mais avec une protéinorrachie de 1,30 g/L ; sucres et chlorures normaux.

- Transféré à la Salpêtrière dans le service de Monsieur Le Professeur Castaigne du 8 au 11 octobre 1965, l'examen objective :

- une marche avec steppage
- une diminution de la force musculaire des membres inférieurs globale et symétrique, peut être un peu plus accentuée à la racine du membre inférieur droit; la force des membres supérieurs est normale; il s'y associe un élément de fatigabilité myasténiforme;
- amyotrophie marquée des M.I.;
- paresthésies des 4 extrémités mais l'état psychique rend aléatoire la découverte des petits troubles sensitifs de l'extrémité distale des M.I.;

- abolition des réflexes aux 4 membres (seuls les tricipitaux sont notés très faibles);
- escarres et troubles sphinctériens;
- enfin l'étude des fonctions supérieures objective des troubles de l'attention, des difficultés mnésiques d'évocation, une orientation temporo-spatiale défectueuse, une certaine inconscience de son état.
- La P.L. est normale (1 élément 0,25 g/l de protéine au Sicard) hormis 32 % de γ globulines.

- la myélographie lipiodolée est strictement normale

De retour à St Louis la gravité de l'état fait entreprendre une 2e cure de TEM. Aplasie secondaire. Décès le 28 octobre . Pas de vérification.

Au total , maladie de Hodgkin très grave chez un homme de 43 ans; 8 mois d'évolution. Signes neurologiques centraux et surtout périphériques apparus au décours d'une injection médicamenteuse (Vincristine), associés à d'autres signes d'intolérance (occlusion);injection médicamenteuse unique mais pratiquée sur un patient aux fonctions hépatiques grièvementperturbées et peut "être prédisposé" par 101 mg de Vinblastine reçus les mois précédents.

II EME PARTIE : DISCUSSION

Les statistiques indiquent une fréquence d'atteintes neurologiques dans cette maladie comprise entre 10 et 20 %.

- J.P. WHISNANT et Coll. (1956) : 6 fois sur 34 (18 %)
- E.C. HUTCHINSON et Coll. (1958) : 32 sur 168 (19 %)
- H.M. WILLIAMS et Coll. (1959) : 302 sur 1992 (15 %)
- H.THIES et Coll. (1961) : 47 sur 403 (11,4 %)
- Charles KANE A. (1 65) : 11 sur 57 (19 %)

Les troubles neurologiques peuvent révéler l'affection mais sont plus souvent des complications tardives d'une maladie connue et suivie.

Rare avant 15 ans la maladie de Hodgkin se complique rarement de troubles neurologiques chez l'enfant (1 cas sur 72 pour F. TEILLET et O. SCHWEISGUTH).

Les complications neurologiques s'observent essentiellement dans la forme histologique de lymphogranulomatose dite : "granulome hodgkinien" et la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître leur rareté dans le sarcome hodgkinien et le paragranulose. Cependant KANE a contesté cette notion classique, en ce qui concerne du moins la fréquence de ces complications au cours du sarcome hodgkinien : sur 27 observations de ce type il compte 6 complications neurologiques (22 %), alors qu'il n'en dénombre que 5 sur 30 granulomes hodgkiniens (16 %).

La grande majorité des complications neurologiques de la lymphogranulomatose est en rapport avec une compression du nevraxe, des nerfs crâniens ou rachidiens, par des coulées tumorales pour lesquelles la dure-mère représente généralement une barrière infranchissable. Des mécanismes indirects, seuls ou associés au précédant, peuvent léser le système nerveux : la compression osseuse par exemple. L'invasion véritable du parenchyme ou des nerfs par le processus malin est très rare. Des infections neuro-méningées, liées au déficit immunitaire propre à cette maladie, sont fréquentes, trompeuses mais curables. Enfin des mécanismes "para-hodgkiniens", des complications thérapeutiques (radiothérapie, chimiothérapie) doivent entrer en ligne de compte dans la discussion de certaines complications neurologiques.

A - Complications médullaires.

Elles surviennent dans 3,1 % des cas de WILLIAMS et Coll., dans 9 % des cas de HUTCHINSON et Coll. (dont elles forment respectivement 20,5 % et 47 % des complications neurologiques). Pour VERITY le groupe des lymphorétuculopathies constituerait 2 % des compressions médullaires opérées, et 40 % de celles-ci en ne tenant compte que des tumeurs malignes.

1°) Les complications radiculo-médullaires liées à la prolifération lymphogranulomateuse.

Ce sont les plus fréquentes, les plus urgentes à dépister. A. WEIL, dans un travail portant sur 43 cas de la littérature et 3 cas personnels, retrouve cette étiologie dans 85 % des manifestations médullaires de la maladie et l'estime probable dans 7 % des cas restants.

a) Caractères anatomiques ; mécanisme.

- Il s'agit presque toujours d'une coulée tumorale épidurale, propagée dans le canal rachidien à travers les trous de conjugaison à partir d'adénopathies de voisinage.

Parfois localisée en hauteur sur 1 ou 2 segments (tous les intermédiaires existent entre l'infiltrat localisé à une partie de la moëlle et l'infiltrat enserrant celle-ci en virole) elle peut dans certains cas être très étendue en hauteur : ainsi dans notre obs. 35 la coulée s'étage de D8 au cul-de-sac lombaire, avec des arrêts plus marqués en D8, D9, L1 et L4.

Dans ces cas, il y a toujours une concordance étroite entre la localisation des masses ganglionnaires et le niveau de la compression. La prédominance médiastinale des adénopathies explique ainsi la localisation dorsale préférentielle (85 % des cas de WEIL, 50 % de ceux de WILLIAMS) ; l'atteinte de D4 et de D7 semble particulièrement fréquente. L'atteinte lombo-sacrée est retrouvée dans 36,5 % des malades de WILLIAMS ; l'atteinte cervicale l'est dans 16 % des cas de WEIL, 13,5 % de ceux de WILLIAMS, et ceci est sans doute dû au dépistage et au traitement plus faciles des adénopathies développées dans ce territoire.

La découverte de lésions osseuses est fréquente, d'un grand intérêt clinique, mais elle n'implique pas que ces lésions soient directement responsables des troubles.

Ces coulées épidurales propagées à partir d'adénopathies de voisinage étaient présentes dans trois de nos observations ; il s'y associait une atteinte vertébrale en regard :
- obs. 33 : arrêt du lipiodol en L2 en regard d'une vertèbre condensée (grosses adénopathies para-vertébrales lombaires) ;
- obs. 35 : coulée épidurale de D8 au cul-de-sac lombaire, vertèbre D9 condensée ;
- obs. 36 : arrêt du lipiodol en D1 ; vertèbre D1 condensée, masse prévertébrale en regard refoulant la trachée.

- Il est très rare que la complication médullaire soit directement liée à une compression osseuse : c'est le cas de l'observation de LEMIERRE et AUGIER (luxation - fracture de l'odontoïde responsable d'une quadriplégie) ; cas 9 de THIES (fracture - tassement de C7 - D1).

- Les myélomalacies secondaires aux compressions sont, hélas, trop bien connues ; en dehors de ces cas, de telles lésions devraient pouvoir survenir lors d'une compression des vaisseaux radiculaires dans les trous de conjugaison, ou par de grosses adénopathies latéro-aortiques, comme J. FLAMENT-DURAND et Coll. l'ont observé lors de myélomalacies de sujets atteints de néoplasmes viscéraux (cas 2 et 6), mais nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'exemples analogues pour la maladie de Hodgkin.

b) Séméiologie clinique.

Deux tableaux sont réalisés :

- Une séméiologie radiculaire : douleurs, parfois très intenses, auxquelles s'associent de façon variable : déficits sensitif, moteur, amyotrophie ; les signes cliniques dépendent du siège de la compression.

- dans l'obs. 33 : douleurs L3 - L4 des deux membres inférieurs avec constitution très progressive, en un an, d'une amyotrophie quadricipitale marquée avec peu de déficit moteur, aucun trouble sensitif ou sphinctérien, abolition des deux rotuliens et de l'achiléen droit.
- Obs. 35 : douleurs mal définies du membre inférieur gauche depuis le début de la maladie, constitution en 3 mois d'une atteinte périphérique des membres inférieurs prédominant à gauche avec déficit et amyotrophie des loges antéro-externes, abolition des achiléens, petite hypoesthésie distale globale.
- Obs. 36 : syndrome radiculaire C8 - D1 du membre supérieur droit, puis gauche, qui fut révélateur de la maladie.

- Ces syndromes périphériques peuvent rester isolés lorsque la coulée épidurale se développe dans la région lombo-sacrée. Mais lorsqu'elle se développe dans les autres segments du rachis, ces syndromes constituent le tableau prémonitoire d'une compression médullaire. Celle-ci se crée en un temps variable, parfois rapidement : en moins d'un mois dans 3/4 des cas de J. FROMENT et Coll. On peut enfin ne voir le patient qu'à ce stade lorsque les douleurs, frustes ou trompeuses, n'ont pas été rapportées à leur cause (on connait la fréquence, au niveau dorsal, de ces algies radiculaires trompeuses).

C'est alors le tableau d'une paraplégie spasmodique ou d'une tétraplégie. Un syndrome de Brown-Séquard est parfois réalisé.
Une telle compression peut poser un diagnostic étiologique difficile lorsqu'elle est révélatrice de la maladie.

c) Examens complémentaires.

- Les radiographies du rachis, complétées de tomographies, peuvent objectiver l'atteinte vertébrale : image ostéolytique, parfois condansce te ; respect des disques. Un rachis apparemment normal n'exclut pas son atteinte en raison du retard des modifications vertébrales sur les signes cliniques. Des scintigraphies osseuses (THOMSON et DENARDO ont utilisé le chlorure de Strontium : Sr^{85}) devraient être dans ces cas d'un grand secours; elles donnent des résultats positifs avant l'apparition des modifications morphologiques, et permettent ainsi un traitement avant la constitution des complications neurologiques.

- La ponction lombaire objective la dissociation albumino-cytologique, d'autant moins marquée que la compression est plus haut située ; elle est parfois absente : dans l'obs. 33 (compression L2) : 24 grammes par litre de protéinorachie ; obs. 36 (arrêt en D1) : liquide céphalo-rachidien normal.
- L'épreuve manométrique est toujours associée à cet examen mais c'est la myélographie lipiodolée qui confirme le blocage..La myélographie gazeuse fut employée dans l'obs. 36 : elle ne montrait que de minimes modifications, alors que le lipiodol pratiqué peu de temps après montrait un arrêt complet (en l'absence de toute modification du tableau neurologique).
- La lymphographie peut être un appoint précieux au diagnostic étiologique d'une compression médullaire d'origine indéterminée.

d) Envahissement du tissu nerveux.

Le fourreau dure-mèrien constitue un barrage que l'épidurite hodgkinienne ne franchit généralement pas. Cependant ce n'est pas une règle absolue :

- THIES et Coll. rapporte l'observation d'une femme (cas 8) dont l'autopsie montre le passage de tissu tumoral des adénopathies cervicales dans le canal rachidien à travers les trous de conjugaison ; il traverse la dure-mère, ensemble la moëlle au niveau de C3 - C4. L'histologie montre un envahissement de l'hémi-moëlle gauche jusqu'à la ligne médiane, et un envahissement de la moitié gauche du bulbe.

- MARSHALL et Coll. rapporte l'observation d'un homme (cas 1) opéré pour une masse extra-durale étendue de L2 à L4 ; la dure-mère fut ouverte : on retira une grande masse intra-durale qui allait de L1 à L5.

e) Pronostic.

Le pronostic fonctionnel dépend du stade où est vu le malade et de la rapidité avec laquelle la thérapeutique est entreprise. VERITY (1968) estime qu'une récupération peut être attendue dans 50 à 60 % des cas. Mais il estime seulement que 5 à 10 % des malades sont en vie cinq ans plus tard.

2°) <u>Les myélopathies hodgkiniennes non liées à une épidurite</u>.

Dans certains cas la clinique et les examens complémentaires ne permettent pas de rapporter les signes médullaires au développement du tissu hodgkinien.

a) <u>Les myélites radiothérapiques</u>.

Observées surtout après des irradiations pour néoplasmes cervicaux, elles ont fait, en France, l'objet de publications par TH. ALAJOUANINE et Coll. , M. BONDUELLE et Coll. On en distingue deux sortes :

α - La myélopathie transitoire.

Elle survient après une latence moyenne de trois à quatre mois (A. JONES) et se manifeste uniquement par un signe de Lhermitte. JONES l'a observée après des doses de l'ordre de 2800 rads en 29 jours ou de 5000 rads en 70 jours (compte tenu de nombreux facteurs de correction liés au type de radiations, au filtre osseux que constitue la colonne, son obliquité etc...). Si l'irradiation n'est pas poursuivie, il disparait en des temps variant de 2 à 36 semaines. Ce trouble est en rapport avec une démyélinisation passagère des cordons de la moëlle, liée à la grande radio-sensibilité des cellules de la neuroglie qui fabriquent la myéline : la phase de latence représente la durée de vie de la myéline préformée, la disparition des symptômes ayant lieu lorsque la gaine est reconstituée.

Notre obs. 32 en constitue un exemple caractéristique : signe de Lhermitte 5 mois après une irradiation cervicale. Radio- et tomographies rachidiennes, ponctions lombaires et myélographies gazeuses sont normales. Régression complète en 6 mois. Aucune autre manifestation neurologique depuis (malade suivie plus de trois ans).

β - La myélopathie progressive est plus tardive.

Elle survient après une phase de latence plus longue (12 à 14 mois en moyenne, jusqu'à 5 ans pour C.A. PALLIS et Coll.). Le début est constitué souvent par un signe de Lhermitte. Il apparaît ensuite une para-ou une tétraplégie inexorablement aggravante : tétraplégie spastique, troubles sensitifs profonds et spinothalamiques; parfois est réalisé un syndrome de Brown-Séquard (4 des 10 malades de T.J. REAGAN et Coll.). Le niveau supérieur des troubles sensitifs est à limite nette et correspond, dans les transsections complètes, à la zone irradiée. La ponction lombaire peut montrer une certaine protéinorachie (7 fois sur 10 elle était supérieure à 0,40 g/l pour REAGAN) mais il n'existe jamais aucun blocage. Dans les cas sévères, la tétraplégie spastique évolue vers un syndrome de section médullaire complète et le décès (de 1 à 4 ans après la constitution des premiers signes neurologiques). A l'autopsie les lésions manifestent toujours une prédilection pour la substance blanche, sans atteinte préférentielle d'un cordon particulier ; les racines sont remarquablement préservées (K. KRISTENSSON et Coll.) ; tous les auteurs insistent sur les altérations vasculaires : épaississement et hyalinisation des petits vaisseaux, nécrose fibrinoïde des parois vasculaires.

Les doses responsables varient d'un auteur à l'autre. Pour G.B. BODEN la dose critique a ne pas dépasser serait de 3500 r en 17 jours (en 23 jours pour PALLIS). Mais il faut également tenir compte de la superficie du champ irradié ; VERITY pense que ces accidents surviennent principalement dans le traitement des récidives, ou lorsqu'il y a un surdosage à la jonction de deux champs. Certains admettent une idiosyncrasie possible.

Le Primum movens de ces lésions serait une altération de la barrière hémoméningée : l'unité fonctionnelle que constituent les cellules endothéliales vasculaires et les astrocytes attenants serait la première lésée (sans doute à cause du taux de multiplication très élevé de ces cellules). Il en résulterait une augmentation de la perméabilité, l'oedème résultant provoquant la démyélinisation et la nécrose.

Une telle myélite radiothérapique fut observée chez trois patientes :

- obs. 28 (anatomo-clinique) : 15 mois après une cobaltothérapie cervicale axilaire et médiastinale, constitution d'un syndrome de Brown-Séquard des membres inférieurs. Aggravation progressive jusqu'à la paraplégie complète 7 mois plus tard, niveau sensitif en D7. Tous examens complémentaires normaux, aucun blocage. Autopsie : nécrose coagulative de D1 à D3, altérations vasculaires pariétales à type d'épaississement hyalin.

- obs. 27 : 8 mois après irradiation cervicale, constitution progressive d'une tétraplégie spasmodique avec hypoesthésie thermique jusqu'en D2. Rachis, ponction lombaire et lipiodol normaux. Aggravatior

- obs. 25 : 9 mois après cobaltothérapie cervicale, constitution progressive d'une paraplégie spasmodique avec gros troubles sensitifs profonds et hypoesthésie thermo-algique jusqu'en D6. Tous examens normaux. Fait particulier, la paraplégie ne s'est pas aggravée : 4 ans plus tard la malade est dans un état tout à fait identique.

Enfin REAGAN et Coll. ont individualisé deux autres formes, très rares :

- l'une à type de syndrome de la corne antérieure de la moëlle ;
- l'autre à type de paraplégie (ou tétraplégie) d'installation très brutale.

b) <u>Le problème des myélopathies para-hodgkiniennes</u>.

Il s'agit d'un problème très difficile que nous ne ferons qu'aborder.

Maurice VICTOR distingue deux types de myélopathies para-néoplasiques.

- Une maladie subaiguë caractérisée par une dégénérescence systématisée de certains faisceaux de fibres, et associée en règle à une dégénérescence cérébelleuse carcinomateuse. Le cas 3 de Lord BRAIN et Marcia WILKINSON (Hodgkin - sarcome) entre dans ce groupe bien que les lésions essentielles consistent ici en une grande neuropathie périphérique et une atrophie cérébelleuse.

- Une maladie aiguë : paraplégie flasque rapide avec nécrose indissociable des substances grise et blanche. E. L. MANCALL et R. K. ROSALES, qui l'ont décrite à propos de 9 cas de littérature et de 2 cas personnels, ne l'ont pas signalée dans la maladie de Hodglin. Cependant R.A. WILLIAMS et Coll. (1962) avaient rapporté une observation de "myélite aiguë" (au cours d'un lymphosarcome) avec myélomalacie des segments dorso-lombaires, sans aucune altération

vasculaire, sans infiltration tumorale.

R.B. RICHTER et R.Y. MOORE ont rapporté récemment deux autres cas. Dans les deux cas le symptôme clinique dominant était une paraplégie aiguë par myélite nécrotique, sans invasion de la moëlle ni des structures voisines par la tumeur, sans altération vasculaire. Chez les deux patients la myélopathie était le trait dominant d'un processus morbide ressemblant à un état de démyélinisation aiguë. Dans le cas n° 1 (lymphome giganto-folliculaire) le tableau simulait la neuromyélite optique aiguë de Devic. Dans le cas n° 2 (révélateur d'un sarcome hodgkinien rétro-péritonéal à la vérification) le tableau était celui d'une encéphalomyélite disséminée.

β Mais ces faits ne rendent pas compte de toutes les myélopathies sans compression au cours de la maladie de Hodgkin.

- E.C. HUTCHINSON et Coll. (1958), parmi 21 patients présentant des symptômes médullaires (15 hodgkin, 5 réticulosarcomes, 1 lymphosarcome) ne trouvent aucun signe de compression 5 fois. Trois vérifications sont négatives. Ils rapportent en particulier celle d'une maladie de Hodgkin (la clinique y est très sommairement étudiée : "paraplégie" sans plus de précision) où les lésions consistent en une myélomalacie de D4 et D5, mais si les cordons postérieurs et les faisceaux pyramidaux sont très touchés, la substance grise l'est à peine, et les lésions lui rappelent celles des dégénérescences combinées subaiguës de la moëlle. Il existait bien de grosses adénopathies para-aortiques, mais les auteurs rappelaient à juste titre qu'en cas d'ischémie médullaire les lésions auraient dues toucher davantage la substance grise.

- D'autres auteurs ont rapporté des observations de myélopathies :

- DEVEREUX FORREST : paraplégie spasmodique en partie régressive après radiothérapie (ni ponction lombaire ni lipiodol mentionnés) ; vérification : dégénérescence des cordons postérieurs et des faisceaux pyramidaux.

- P.F. SHAPIRO : cas n° 1 : paraplégie flasque brutale, ni ponction lombaire (hormis le B.W.), ni lipiodol, décès 10 jours plus tard : lésion cordonale en regard d'une masse épidurale ; cas n° 2 : paraplégie flasque, ni ponction lombaire (même remarque) ni lipiodol, radiothérapie, décès 2 mois ½ plus tard : dégénérescence des cordons postérieurs et latéraux.

A. WEIL avait, dès 1931 critiqué ces observations et bien d'autres qu'il rangeait pour sa part dans le groupe des compressions probables de la moëlle, l'absence de tumeur à la vérification s'expliquant par la radiothérapie préalable.

Rappelons enfin que dans 8 % des cas de myélopathies au cours de la maladie de Hodgkin recensée par cet auteur une compression était bel et bien exclue :

- dans 4 % des cas une encéphalomyélite infectieuse pouvait expliquer les symptômes cliniques ;

- dans les 2 cas restants (4 %), 2 garçons de 14 ans, la vérification trouvait des lésions de syringomyélie.

Bien différente de tous ces cas est notre obs. 26 de myélopathie au cours de maladie de Hodgkin.

Il s'agit d'une maladie de Hodgkin bien tolérée chez un homme de 50 ans, avec d'importants signes inflammatoires. Sept ans après le début de la maladie, constitution de paresthésies des quatre membres avec à l'examen : ataxie majeure, gros troubles sensitifs profonds, Babinski bilatéral ; examens paracliniques neurologiques normaux. Le patient avait une anémie hémolytique chronique à anticorps chauds depuis deux ans. La vitaminénie B12 sérique était basse : 80 µ µ g/ml. Sous thérapeutique vitaminique per os : amélioration franche et constante des signes neurologiques (malade suivi trois ans).

B - Les formes encéphaliques et méningées.

Elles sont infiniment rares, en ce qui concerne du moins les cas prouvés de déterminations hodgkiniennes intra-cérébrales.

- sur 1992 Hodgkin, WILLIAMS et Coll. ne les ont observés que 4 fois (0,2 %).
- sur 1339 cas I.D.H. TODD n'en a dénombré que 2 (0,15 %).
- plus fréquentes apparaissent les manifestations encéphaliques sans substratum anatomique. A cet égard, WILLIAMS oppose les symptômes encéphaliques bruyants des "lymphomes", qui peuvent régresser spontanément et pour lesquels la vérification ne montre pas de lésion objective, et ceux des leucémies, très souvent silencieux pouvant même à la limite être sans expression clinique alors que la vérification montre des infiltrats.

1°) Anatomie-Pathologique ; mécanisme de l'envahissement du système nerveux.

a) un certain nombre d'observations comportent un envahissement de la base du crâne à partir d'adénopathies cervicales, de lésions naso-pharyngées. Les boyaux tumoraux pénètrent par les orifices de la base du crâne, colonisent la dure-mère, envahissent les méninges molles et le cerveau par contiguité, en particulier le long des espaces de Virchow-Robin. La selle turcique, les sinus caverneux, les nerfs crâniens de voisinage, le tronc, le cervelet ne sont pas épargnés. Il en est ainsi des observations de Madame LOUIS-BAR, de R.G. LASCELLES et J. BURSTON , et quelques autres.

b) Parfois la dure-mère hémisphérique est colonisée :

- soit sous forme de masse assez volumineuse, refoulant le cerveau sans l'envahir, avec parfois des lésions osseuses en regard (VERITY ; THOMSON et DENARDO ; GAELEN et LEVITAN ; WILLIAMS et Coll.) ;
- soit sous forme d'un semis diffus de granulations (KANE).

c) Les cas de leptoméningites hodgkiniennes sans atteinte dure-mèrienne démontrable sont très rares.

- Dans l'observation de URECHIA et GOIA (cas 2) la face interne de la dure-mère et les leptoméninges de la région lombo-sacrée sont envahies.
- L'obs. 2 de THIES et Coll. comporte une leptoméningite pure et intense avec diffusion de petites granulations jaunâtres typiquement hodgkiniennes sur le cortex , la protubérance.
- Dans les observations de KAUFMAN, de MARSHALL et Coll. (cas 2), de SOHN et Coll., une leptoméningite d'intensité variable est à l'origine d'un envahissement cérébral par contiguité, mais la dure-mère est indemne.

Ces observations, en particulier le cas 2 de THIES et Coll. , réalisent de véritables méningo-encéphalites hodgkiniennes qui, dans l'esprit de leurs auteurs, traduisent la possibilité d'un envahissement cérébral par voie hématogène puisque ni le cerveau ni les méninges (à l'exception de la dure-mère) ne possèdent de lymphatique. Mais une autre possibilité est que le processus hodgkinien soit né et se soit développé in situ à partir des éléments réticulo-endothéliaux méningés et de l'adventice des vaisseaux comme cela a été avancé pour d'autres réticuloses primitives du système nerveux. Mais ce problème a été écarté de cette étude.

Quoi qu'il en soit, on conçoit la difficulté qu'il y a à affirmer qu'une telle atteinte méningée est bien isolée, primitive, et la rigueur nécessaire des protocoles anatomiques. D'un autre côté certaines observations comportent une atteinte leptoméningée tellement intense, diffuse, intéressant le cortexe cérébral, le cervelet, la moëlle, que l'existence d'une petite masse extra-durale très localisée soulève le problème du rapport de ces deux lésions.

Ainsi dans notre obs. 29 (rapportée récemment par P. CASTAIGNE et Coll.) il existe bien une masse dure-mèrienne de la fosse postérieure, envahissant l'os sousjacent, mais les lésions leptoméningées sont très disséminées, en regard du cerveau (vallées sylviennes, région chasmatique), du cervelet, de la moëlle. Il est ainsi permis de se demander s'il existe bien une relation de cause à effet entre ces deux types de lésions.

d) Enfin les formes purement intra-cérébrales, sans atteinte méningée d'aucune sorte, sont des raretés si même elles existent. Elles posent a fortiori les mêmes problèmes nosologiques que les observations précédentes.

P. CASTAIGNE et Coll. , G. MARSHALL ont fait récemment une étude de ces problèmes.

e) Les nerfs crâniens sont, comparativement, beaucoup plus souvent atteints (1,2 % des malades de WILLIAMS et Coll.).

- en effet ils peuvent être touchés par des lésions méningées, un envahissement parenchymateux ; la fréquence des paralysies oculo-motrices s'explique à cet égard par celle de l'atteinte de la fosse cérébrale moyenne à partir du naso-pharynx et des sinus para-nasaux (WILLIAMS et Coll.).

- mais de plus l'atteinte souvent mentionnée de la Ve. et de la VIIe. paire peut se faire en dehors du crâne, en raison de l'étroite relation de ces nerfs avec la parotide et les ganglions cervicaux.

2°) Etude clinique

a) Un certain nombre de symptômes est lié à l'infiltration hodgkinienne de la base :

syndrome confusionnel, hallucinations, troubles mnésiques (KAUFMAN), réalisant parfois un syndrome de Korsakoff (Madame Louis-Bar) ; on peut observer aussi : faim excessive, diabète insipide (KAUFMAN, SOHN et Coll., LASCELLES et BURSTON). Il peut s'agir enfin d'une atteinte des paires crâniennes, ou d'une hypertension intra-crânienne lorsqu'il existe une gêne à la circulation du liquide céphalorachidien.

b) L'atteinte hémisphérique

peut être responsable de crises convulsives, localisées ou généralisées (4 malades de HUTCHINSON et Coll., 12 malades de WILLIAMS et Coll.), de déficits moteurs ou sensitifs (VERITY, GAELEN et LEVITAN). THIES , et Coll. ont mentionné l'atteinte du tronc cérébral.

c) Des accidents hémisphériques de début brutal

peuvent survenir et évoquent une hémorragie(13 patients de HUTCHINSON et Coll.). Les 6 vérifications effectuées par cet auteur montrent dans toutes une hémorragie intra-cérébrale ; il y avait dans tous les cas une thrombopénie.

d) Les paires crâniennes

les plus touchées sont les occulo-moteurs, la Ve. et la VIIe. paire. L'atteinte du nerf optique a été signalée par SOHN et Coll. , HUTCHINSON et Coll., avec parfois atrophie optique

et cécité. Les dernières paires, en particulier la XIIe. , peuvent être atteintes. Toutes ces paralysies sont volontiers multiples (A. HAYNAL et F. REGLI), elles peuvent réaliser à l'extrême un syndrome de Garcin comme dans notre obs. 29.

NP. NOBLER a individualisé l'atteinte du nerf mentonnier comme une entité particulière, à propos de 8 cas de "lymphomes" malins (5 lymphosarcomes, 1 réticulosarcome, 1 maladie de Hodgkin, 1 myélome multiple) : anesthésie de l'hémi-menton et de l'hémi-lèvre inférieure, pouvant entraîner des morsures involontaires; elles seraient de très mauvais pronostic.

Toutes ces manifestations, décrites isolément, sont souvent associées chez un même malade ; des manifestations nerveuses périphériques peuvent s'y joindre.

3°) Examens complémentaires

a) Fond d'oeil :
- peut montrer des hémorragies rétiniennes qui sont, pour HUTCHINSON et Coll. , de mauvais pronostic (décès dans les 6 mois pour 7 des 9 malades qui les présentaient) ;
- un oedème papillaire qui ne signifie pas toujours hypertension intra-crânienne (HUTCHINSON et Coll.).

Très rare apparaît l'observation 4 de THIES où des douleurs occulaires intolérables amènent à pratiquer, chez un patient pratiquement aveugle, une double énucléation : il existe à l'examen histologique des globes occulaires, une prolifération de cellules réticulaires dans la choroïde et la rétine, associée à des lésions panartéritiques et phlébitiques.

b) Il est rare que la radiographie du crâne montre comme dans le cas n° 7 de THIES une destruction de la région sellaire et du clivus. Elle est complétée, en fonction de chaque cas, par des incidences particulières (rocher, fente sphénoidale, trous optiques).

c) La ponction lombaire, lors des déterminations méningées :
- peut montrer une élévation des éléments (cas 1 de MARSHALL et Coll : 102 monocytes et 115 polynucléaires ; Mme LOUIS-BAR : 15 éléments ; SOHN et Coll : 94 éléments) mais les cellules tumorales ne sont mentionnées qu'exceptionnellement, M. BERGOUIGNAN et Coll. en ont cependant rapporté un exemple.
- on constate plus souvent une protéinorachie isolée ; c'était le cas de notre obs. 29, elle s'associait à une hypoglycorachie (0,25 g/l).

d) La gammagraphie
a un intérêt tout particulier chez ces patients (THOMSON et DENARDO) : elle permet d'avoir la certitude que les symptômes cérébraux sont bien en relation avec le processus hodgkinien ou avec une néoformation d'autre nature (cf. infra) ; elle permet de

suivre l'évolution et l'efficacité du traitement.

4°) La leucoencéphalopathie multifocale progressive,

décrite par KA.ASTROM, E.L. MANCALL et E.P. RICHARDSON Jr, réalise un tableau bien particulier : détérioration intéllectuelle progressive pouvant aboutir à un état démentiel, signesfocalisés hémisphériques divers, surtout troubles visuels réalisant dans les cas majeurs une cécité corticale, enfin l'évolution rapidement mortelle sont les caractéristiques principales sur le plan clinique. L'électroencéphalogramme n'apporte pas d'éléments bien particuliers; la ponction lombaire est normale, ou peut montrer une discrète protéinorachie.

C'est en fait l'examen neuropathologique qui apporte les caractéristiques essentielles avec les petits foyers de démyélinisation sous-corticale, les astrocytes géants "bizarres", les inclusions intra-nucléaires, toutes lésions à prédominance postérieure..

On sait que cette affection se développe au cours d'un grand nombre de maladies, malignes et bénignes, et qu'elle est même plus fréquente dans les leucoses lymphoïdes chroniques (E.P. RICHARDSON Jr.).

On sait enfin (GM. ZU RHEIN et S. CHOU) qu'elle est due à un virus du genre papova, sous groupe polyome; ceci a été abondamment confirmé (J.J. VANDERHAEGEN et O. PERIER, C.L. DOLMAN et Coll., MA. WOODHOUSE et Coll., et bien d'autres).

Notre obs. 37 (publiée antérieurement par P.CASTAIGNE et Coll.) en est un exemple démonstratif. Cette observation était particulière, sur le plan clinique,
- car elle fut révélatrice de l'affection (sarcome hodgkinien),
- car elle comportait des crises comitiales.

5°) Certaines manifestations encéphaliques ont d'autres étiologies.

a) N.B. REWCASTLE et M.I. TOM décrivent une observation de méningo-encéphalite révélatrice d'une maladie de Hodgkin : crisesgénéralisées, déficit moteur extensif et bilatéral, oedème papillaire, 100 éléments et 1,80 g/l d'albumine à la ponction lombaire. La biopsie cérébrale montre une "angéite granulomateuse" touchant les petits vaisseaux du cerveau et de la partie basse de la moëlle,sans caractère hodgkinien, et des lésions nerveuses secondaires à l'interruption vasculaire. Les auteurs comparent ces lésions à celles de l'encéphalomyélite allergique expérimentale.

b) On connaît l'existence d'atrophies cérébelleuses para-néoplasiques au cours de la maladie de Hodgkin :
- N.B. REWCASTEE, L. HORWICH et Coll. en ont rapporté des exemples

où l'affection précède la reconnaissance de la maladie de 5 mois dans les 2 cas.
- Cas 3 de Lord BRAIN et MARCIA WILKINSON qui comportait en outre une grande neuropathie périphérique (cf. infra).

c) Des troubles mentaux inexpliqués (après avoir éliminé ceux engendrés par la fièvre, l'anémie, la corticothérapie) peuvent survenir, àllant de l'état dépressif au syndrome démentiel (15 malades de HUTCHINSON et Coll.). Les 6 vérifications faites par ce dernier auteur étaient négatives. La pyruvicémie des malades était parfois élevée.

d) Il faut mentionner à part :
- les accidents hypoglycémiques (H.J. WANEBO et Coll.), curables mais de très fâcheux pronostic ; ils semblent plus rares dans la maladie de Hodgkin que dans les autres lymphoradiculo malignes ;
- ceux des hypercalcémies qui peuvent également se produire chez ces patients (H.E. LEBOVITZ) ;
- ou les désordres engendrés par une sécrétion inapropriée d'hormones anti-diurétiques, dont M.F. SPITTLE a rapporté les 4 premiers cas au cours de la maladie de Hodgkin.
- il faut enfin savoir évoquer une intoxication médicamenteuse (Vincristine) devant un tableau encéphalopathique qui suit l'injection de ce médicament : notre obs. 38 concerne une telle étiologie (cf. châpitre spécial).

Il faut rappeler en conclusion les remarques de TODD : les manifestations encéphalo-méningées de la maladie de Hodgkin sont excessivement rares. Il faut, en leur présence, systématiquement évoquer d'autres étiologies :
- Toruloses et méningites de toute nature ;
- Abcès cérébraux ;
- Leuco-encéphalopathies multifocales progressives ;
- Voire une affection tout à fait différente comme un méningiome (comme dans l'obs. de W.J. DONNELLY).

C - Les complications nerveuses périphériques.

Elles s'observent dans 4,1 % des cas de WILLIAMS et Coll.

1°) Les manifestations uni-ou pluri radiculaires liées à l'envahissement épidural par le processus morbide

ont déjà été évoquées. Elles peuvent constituer la période prodromique d'une complication plus grave : la paraplégie par compression, particulièrement lorsque l'infiltrat se développe dans la colonne dorsale et que la séméiologie radiculaire se résume à des algies qui n'ont pas toujours les caractères stéréotypés bien connus. Mais lorsque l'infiltrat se développe dans la région de naissance des plexus cervicaux ou lombaires, la séméiologie est bruyante et la complication dépistée plus rapidement. Il en est ainsi de nos trois observations (33,35,36) où la séméiologie était une fois (33) celle d'un syndrome C8 D1 droit puis gauche, révélateur, et 2 fois celle d'une atteinte polyradiculaire des membres inférieurs (35,36).

2°) D'autres complications sont liées à la compression

(plus rarement l'invasion directe) des nerfs et plexus par des adénopathies.

Les principales atteintes, par fréquence décroissante, concernent (WILLIAMS et Coll., THIES et Coll., HUTCHINSON et Coll.): le plexus brachial, le sympathique cervical (signe de Claude Bernard - Horner), le plexus lombo-sacré, le récurrent, le phrénique.

WILLIAMS et Coll. distinguent, en fonction des résultats thérapeutiques, 2 types d'atteintes :
- l'un, "central" : récurrent, sympathique cervical, phrénique ;
- l'autre, "périphérique" : plexus brachial, lombo-sacré(et leurs cas de maladie de Hodgkin se répartissaient à égalité dans ces 2 groupes). Ils n'obtiennent en effet que 22 % de bons résultats dans le 1er groupe, contre 65 % dans le second, et cela quelque soit le mode de traitement.

3°) Des syndromes de Guillain-Barré

sont parfois décrits dans cette maladie.

a) dans certaines observations : R.S. ALLISON et D.S. GORDON, G. KAUFMAN, un tel syndrome est réalisé, associé à un diabète insipide dans l'observation de KAUFMAN, révélateur de

la maladie dans les 2 cas. La vérification montre l'infiltration des racines par les cellules radiculaires.

b) dans d'autres observations l'infiltration ne peut être retenue.
- A. TURINESE et L. BATTISTIN : paresthésie des 4 extrêmités et de la face, parésie des membres inférieurs et supérieurs révélatrices de la maladie. Liquide céphalo-rachidien : un élément, 0,80 g/l de protides, sucre normal. Biopsie nerveuse : démyélinisation et destruction des cylindraxes. Régression sous chimiothérapie.
- I.M. ALLEN et J.O. MERCER (cas 1) : paraplégie flasque, paresthésie, abolition des réflexes ; liquide céphalo-rachidien jaunâtre avec réaction de Pandy positive; aggravation des paralysies et décès le 18e. jour par des troubles respiratoires. Aucune lésion macroscopique ni microscopique du système nerveux hormis un certain oedème de la moëlle et des méninges (racines non examinées).
- D.J. CAMERON et Coll. décrivent un syndrome de Guillain-Barré au cours d'une maladie de Hodgkin connue, décès brutal au 12e. jour qui n'est pas dû à une aggravation neurologique. Vérification: infiltrats lympho-histio-plasmocytaires surtout périvasculaires des nerfs périphériques et des racines, démyélinisation extensive, cylindraxes intacts. Ils comparent ces faits à la névrite allergique expérimentale.

4°) <u>Les neuropathies périphériques de la maladie de Hodgkin</u>.

a) Elles sont parfois en rapport avec une infiltration : cas 2 de MARSHALL., cas 2 d'URECHIA et GOIA ; les racines spinales sont dans ces cas envahies au même titre que les méninges. R.C. DICKENMAN et J.L. CHASON, pratiquant l'examen histologique des ganglions rachidiens postérieurs et des nerfs adjaçants dans 30 maladies de Hodgkin dont 28 comportent une "neuropathie périphérique" modérée ou discrète (le tableau clinique est mal précisé), trouvent 10 fois une infiltration qu'ils jugent non spécifique, et 2 fois une infiltration lymphogranulomateuse.

b) Ailleurs aucune infiltration n'est retrouvée.
- DICKENMAN et CHASON trouvent dans ces cas des lésions dégénératives.
- HUTCHINSON et Coll. observent chez 3 patients une neuropathie périphérique (2 vérifications négatives : démyélinisation et raréfaction neuronale) associée parfois à des modifications du fond d'oeil, des troubles psychiques, une élévation de la pyruvicémie.
- WILLIAMS et Coll. observent de telles neuropathies périphériques inexpliquées chez 5 patients (dont 2 Hodgkin) ; il n'y a pas de déficit vitaminique ; à l'opposé des neuropathies similaires du myélome qu'ils observent, elles surviennent tardivement dans la maladie, la protéinorachie est normale.

Il semble donc qu'on puisse parler dans ces neuropathies périphériques (sensitivo-motrices ? bilatérales et symétriques ? : les études cliniques dans ces revues d'ensemble sont peu détaillées) de complications para-néoplasiques:

- G.M. SHY et I. SILVERSTEIN rapportent des"neuro-myopathies" (déficit proximal, aréflexie correspondante, parfois bloc neuro-musculaire du type myasthénique ou avec potentiation) au cours de 3 "lymphomes" (sans précision).

- P.B. CROFT et Coll. rapportent une neuropathie périphérique sensitivo-motrice (publiée antérieurement par BRAIN et WILKINSON: cas 3) qui précède de 6 ans le diagnostic de la maladie de Hodgkin et qui évolue par poussées suivies de rechutes (3 en tout) ; elle s'associe à une atrophie cérébelleuse, la protéinorachie est augmentée. Vérification : raréfaction axonale sévère mais moins importante cependant que la démyélinisation des gaines qui, pour les auteurs, représente la lésion princeps.

- On a décrit également des neuropathies sensitives :

* cas 1 de P. POURQUET ; il existe à la vérification une disparition des cylindraxes et une sclérose des racines postérieures, une démyélinisation élective des cordons postérieurs ;

* dans l'observation de P. MANNES et Coll. une neuropathie sensitive régresse après l'ablation d'une volumineuse tumeur hodgkinienne du médiastin antérieur.

* une neuropathie para-néoplasique de ce type fait partie de nos dossiers (obs. 30) : 6 ans après le début d'une maladie de Hodgkin peu évolutive (classée stade 0 au moment de la constitution des troubles neurologiques), apparition de paresthésies, lourdeur des membres, puis d'une grande ataxie rendant la marche seule impossible. L'examen constate d'énormes troubles arthrokinétiques des 4 membres, une astéréognosie bilatérale, une aréflexie des membres inférieurs ; les déficits moteurs sont très discrets, il existe en particulier un petit déficit de la partie distale du membre supérieur gauche. Liquide céphalorachidien : 0,38 g/l de protéinorachie au sicard, 27 % de gamma globuline. Il existe un discret ralentissement de la vitesse de conduction du sciatique poplité externe droit : 40 m/s. La biopsie nerveuse montre une atteinte importante des gaines myéliniques. Amélioration lente et constante parallèlement à une irradiation type Kaplan et une chimiothérapie de long cours, avec reprise du travail en 26 mois.

- Encore plus particulier est le cas 2 P. POURQUET : tableau de polyomyélite antérieure chronique précédant de 1 an la découverte de la maladie, évoluant 5 ans avec aggravation progressive. Vérification : lésions dégénératives des seules cornes antérieures de la moëlle.

c) J.N. WALTON et Coll. ont rapporté une observation simulant une polyomyélite antérieure subaiguë au cours d'une maladie de Hodgkin. La vérification montre une dépopulation neuronale des cornes antérieures et des infiltrats inflammatoires avec, au microscope éléctronique, des particules sans doute d'origine virale.

d) Enfin il faut mentionner

- l'observation de KANE : hypotension orthostatique, examen clinique par ailleurs normal, élévation de la protéinorachie. La laparotomie découvre un "lymphome" rétro-péritonéal obstruant partiellement la veine cave inférieure. Mais l'hypotension persiste après l'intervention. S'agissait-il d'une complication para-néoplasique ? d'une lésion directe du sympathique para-vertébral ? L'auteur signale dans la littérature à cet égard un cas d'anhydrose généralisé au cours d'une maladie de Hodgkin.

- enfin J. VAVRA, discutant des rapports entre porphyrie et cancer, mentionne une telle association, avec accidents neurologiques, au cours de la maladie de Hodgkin.

5°) Les atteintes musculaires.

a) L.F. BUERGER et P.N. MONTELEONE ont trouvé une infiltration musculaire dans 2 hodgkin sur 6 étudiés (l'infiltration granulomateuse intéressait surtout le psoas mais aussi le diaphragme, le pectoral.).

b) Indépendamment de cette infiltration spécifique, il faut citer la possibilité d'association d'atteintes musculaires plus particulières :

- polymyosite chronique interstitielle (A. HAYNAL et F. REGLI)
- myopathie (B.D. HORE);
- C.M. PEARSON mentionne la possibilité d'une association polymyosite-hodgkin comme une éventualité tout à fait rare.

6°) Accidents neurologiques des thérapeutiques.

- La Vinblastine est beaucoup moins neurotoxique que la Vincristine ; ses accidents, au demeurant, ne diffèrent pas des siens dans son tableau clinique.
- La radiothérapie a été évoquée à l'origine d'atteintes du plexus brachial (HAYNAL et REGLI). Ces auteurs l'incriminent également dans un de leurs cas de"myosite" de la région scapulaire.

- L'exérèse d'une adénopathie cervicale peut léser une branche du spinal et provoquer une paralysie d'une portion du trapèze (Pr. CAMBIER, communication personnelle).

D - Les infections neuro-méningées.

1°) Le zona

est fréquent chez ces malades, parfois hémorragique et cangréneux, parfois généralisé (D'ERAMO et LEVI). Il indique presque toujours pour WILLIAMS l'existence d'une lésion lymphogranulomateuse en un point de l'arc atteint ; mais cette corrélation n'est pas retrouvée par HUTCHINSON. Il peut également apparaître dans les suites radiothérapiques (WILLIAMS, KANE).

2°) La torulose

est l'infection fungique la plus fréquente chez ces patients. L.E. ZIMMERMAN et H. RAPPAPORT, parmi 60 toluroses, ont 11 hodgkiniens. On sait que 80 % des toluroses comportent une localisation nerveuse (TH. ALAJOUANINE et A. GRASSET).

- L'aspect habituel est une méningoencéphalite diffuse dont la céphalée persistante est le signe capital, devant faire à elle seule systématiquement évoquer cette complication (KANE). Elle d'accompagne d'un syndrome méningé, de signes d'hypertension intra-crânienne ; des signes plus focalisés, une atteinte des nerfs crâniens (bulbaires surtout) peuvent s'observer ; l'état général est altéré mais la température peu élevée. Le liquide céphalo-rachidien montre une réaction lymphocytaire avec baisse des sucres et des chlorures. Cette hypoglycorachie n'est cependant pas spécifique. C'est pourquoi un test simple (R. TYLER) reposant sur la mise en évidence d'alcool éthylique dans le liquide céphalo-rachidien peut être très utile pour dépister l'origine fungique d'une hypoglycorachie. A côté de ces formes diffuses, dont Y. MOENE et Coll. ont rapporté récemment sur une autre observation, - les formes purement focales sont plus rares (10 % des cas pour TH. ALAJOUANINE et A. GRASSET).

- Dans tous les cas le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite dans le liquide déphalo-rachidien par un examen à l'encre de chine. A défaut les cultures sur Sabouraud, l'inoculation intra-péritonéale à l'animal de laboratoire (souris blanche suisse) apportent la certitude.

3°) Bien d'autres infections

peuvent survenir. On retiendra en particulier :

- les méningites à Listéria Monocytogenes, dont 1/3 des cas surviennent au cours des lymphoréticuloses malignes (D.B. LOURIA et Coll.) ;
- la toxoplasmose dont W.M. VIETZKE et Coll. ont colligés 20 observations au cours d'affections malignes (dont 8 maladies de Hodgkin) ; Les 4 cas qu'il a observé personnellement étaient tous associés à une infestation virale (virus des inclusions cytomégaliques ou herpès). Les signes neurologiques étaient constants, principalement à forme d'hypertension intra-crânienne.

Deux de nos observations concernent des infections neuro-méningées :

- Obs. 31 : torpeur aboutissant au coma, hyperthermie, syndrome méningé et crisesoculogyres ; réaction lymphocytaire du liquide céphalo-rachidien qui contient 2,10 g/l de protéinorachie. Bien que le parasite n'ait pas été directement observé, la réaction de Sabin et Feldman très positive (1/1000) rend probable le diagnostic de toxoplasmose. Evolution mortelle.

- Obs. 34 : 11 mois après le début de la maladie constitution d'une méningoencéphalite d'origine indéterminée qui guérit au prix de séquelles redoutables : troubles mnésiques sévères, avec une grande atrophie bi-temporale à l'encéphalographie gazeuse, troubles de l'humeur et du comportement rendant impossible une réinsertion sociale pendant de longs mois.

En conclusion, quelques complications neurologiques méritent une particulière attention.

1°) Les compressions médullaires

constituent (avec les troubles respiratoires) la grande urgence thérapeutique dans cette maladie.

a) La laminectomie suivie de radiothérapie est le traitement classique.

b) WILLIAMS et Coll. préconisent, de préférence, une chimiothérapie vigoureuse associée à la radiothérapie (résultat favorable dans 65 % des cas). Plus récemment, KANE, VERITY, RUBIN

adoptent la même attitude. Selon ce dernier auteur les risques d'oedème médullaire par les hautes doses de radiothérapie sont largement compensés par la fonte tumorale rapide qu'un tel traitement procure.

Ainsi la laminectomie serait-elle réservée (KANE) :
- aux sujets jeunes,
- dans tous les cas de compression révélatrice où le diagnostic n'est pas établi, bien sûr.

2°) Les myélites radiothérapiques

demanderaient à être mieux connues, et prévenues.

3°) La torulose, la toxoplasmose

et d'autres infections neuro-méningées sont des affections curables qu'il importe donc de dépister et de traiter au plus vite.

4°) Les convulsions,

lorsqu'elles résistent aux thérapeutiques classiques, peuvent être en rapport avec des petites granulations dure-mèriennes et réagir favorablement à la radiothérapie encéphalique (KANE).

5°) Les déterminations intra-crâniennes

demandent toujours à être authentifiées par des examens complémentaires (gammagrahie, artériographie, et pratiquement la biopsie) car les symptômes encéphaliques sans substratum sont fréquents, car une association (méningiomes) est possible. R.H. SAGERMAN et Coll. dans leurs 24 cas de"lymphomes" intra-crâniens ainsi authentifiés, obtiennent de bons résultats avec la radiothérapie
- à condition d'irradier la totalité du cerveau
- avec une dose tumorale minimale de 3500 rads.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- CHAPITRE IV -

PLICATIONS NEUROLOGIQUES DES AUTRES LYMPHORETICULOPATHIES MALIGNES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Les 7 dossiers que nous étudions concernent :

- 1 méningite lympho-réticulaire révélée par un syndrome poly-radiculo-névritique tabétiforme des membres inférieurs

- 2 méningites lympho-blastiques avec paralysie des paires craniennes

- 1 hyper-calcémie para-néoplasique

- 2 compressions médullaires

- 1 accident de la Vincristine

Ces observations sont présentées dans le tableau n° 12.

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES LYMPHORETICULOPATHIES MALIGNES

TABLEAU n° 12

OBS.	Age Sexe Diag.	CLINIQUE	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	AUTOPSIE
39	♂ 22 A LBS	Constitution d'une méningite lymphoblastique 7 mois après le début de la maladie, particulière par l'intensité des céphalées, les complications oculaires (NORB, cécité terminale). Décès après 14 mois d'évolution	(84 lymphoblastes (3,30 g/l protéines PL(0,25 g/l sucre	Méningite leucosique, malgré le contrôle apparent des L.C.R. Petite pénétration cérébrale le long d'axes vasculaires. Infiltrats de certaines racines
40	♂ 65 A LS	Paraplégie par compression C7 D1, révélatrice. Intervention blanche. Myelomalacie secondaire.	PL : 1,40 g/l protéines. Lipiodol : arrêt C7. D1	Myélomalacie en regard d'infiltration épidurale et vertébrale lymphosarcomateuse.
41	♂ 57 A RS	Accès maniaque des corticoides. Artérite des M1, insuffisance coronarienne. Syndromes confusionnel et cérébelleux. Surdité. A nouveau grand syndrome confusionnel faisant découvrir une hypercalcémie. Décès au 23e mois de l'évolution	Calcémie : 130 mg/l Phosphorémie : 20 mg/l	R.A.S. En particulier, cervelet normal
42	♂ 66 A LBRS	Syndrome polyradiculonévritique tabétiforme des membres inférieurs amenant à découvrir une méningite sarcomateuse au 11e. mois de la maladie	PL) 78 éléments) 5,50 g/l protéines) 0,10 g/l sucre	
			VOIR PAGE SUIVANTE	

43	♀ † 34 A RS	Syndrome radiculaire C8 D1 MS gauche. Paralysie corde vocale gauche. Babinski Troubles sphinctériens. Atteinte neurogène périphérique extensive de la vincristine	Rachis) PL) Normaux Lipiodol)	.Masse cervico-médiastinale englobant le plexus brachial gauche. .Envahissement par les trous de conjugaison, des espaces épi et sous-dural et de la moelle
44	♂ 36 A LBS	Méningite leucosique au 26e. mois de l'évolution, révélée par un syndrome sensitivo moteur de l'hémicorps droit une HIC, une atteinte des paires crâniennes (2,7,8) hémorragies profuses terminales.	PL)4000 Blastes)0,45 g/l protéines)0,37 sucre	Méningite leucosique infiltrant le cortex le long des espaces de VIRCHOW-ROBIN
45	♂ 43 A LRS	Sciatique droite L 5. Neuropathie périphérique de la Vincristine. Décès par invagination intestinale aiguë	Rachis) PL) Normaux EMG : processus neurogène périphérique bilatéral M.I. VC du SPE droit : 36 m/s	Chromatolyse des cellules des cornes antérieures de la moelle lombaire Démyelinisation de certaines gaines radiculaires

N° 39 Mr K... Gérard B 3538
Professeur Jean Bernard

C'est en janvier I966 que cet algérien de 22 ans constate adénopathies cervicales droites. Il est hospitalisé en mars I966 dans ervice de Monsieur le Professeur Jean Bernard pour l'apparition d'un re cutanéo-muqueux avec prurit intense, de formule rétentionnelle avec foie de cholastase, sans splénomegalie ni hypertension portale. Il te des adénopathies généralisées, superficielles (cervicales, sus-iculaires, axillaires, inguinales bilatérales) et profondes tant astinales que sous-diaphragmatiques comme l'atteste la lymphographie. et moelle sont normaux. L'adénogramme affirme le diagnostic de lym-lastosarcome.

Une polychimiothérapie est instituée (Vincristine, Caryoly-, Natulan, et Cortancyl) avec 2 cures rapprochées étant donnée la de évolutivité. L'évolution est tout d'abord très satisfaisante avec arition des adénopathies, de l'ictère et normalisation des fonctions tiques.

A partir d'août I966 apparaissent des céphalées, rétro-orbi-es surtout, droites puis bilatérales, progressivement croissantes con-ant à l'hospitalisation en novembre à St Louis : malade somnolent, hé en chien de fusil, très céphalalgique; discrète raideur de la nuque onction lombaire objective la méningite lymphoblastique: 84 blastes/ 3,30 g/l d'albumine, hypoglycorrachie à 0,25 g/l. Le fond d'oeil est al. L'E.E.G. montre une souffrance cérébrale diffuse. Par contre la die ganglionnaire est en rémission complète. Les ponctions sternales normales. Malgré l'amélioration sous méthotrexate intra-rachidien ersistance de céphalées d'une discrète hypercytose (une quinzaine lastes) et de la protéinorrachie (autour de 1 g/l) conduisent le de à la Salpêtrière.

Le malade est hospitalisé dans le service de Monsieur le esseur Castaigne le 6 décembre. Les céphalées sontatroces résistant traitements et nécessitant les antalgiques majeurs. A la ponction aire les blastes oscillent entre 5 et 10/mm3, la protéinorrachie autour de 0,60 g/l au Sicard. Il apparait des complications oculai-et l'examen de Mme Berkman note le 23 décembre " A droite mydriase réflexe photo-moteur faible, réflexe consensuel; perçoit seulement mière et, avec un bon éclairage, compte les doigts à 10 cm; au fond il papille nette avec décoloration légère, pas de lésion maculaire, e hémorragie, aucune turgescence veineuse, pas de manchons périvas-res; au champ visuel gros scotome central;

A gauche 4/10e non améliorable, fond d'oeil et campimétrie aux. En conclusion névrite optique rétro-bulbaire aigue de l'oeil (vraisemblablement en rapport avec des infiltrats des gaines du)".

Enfin la gammagraphie est normale, l'écho en place. On continue thotrexate intra-thécal mais c'est surtout l'adjonction d'ACTH par générale, et d'hémisuccinate qui entraine un net soulagement des lées, hélas transitoire.

A St Louis en février I967 on assiste à l'abolition du reflexe ien droit, le malade est obnubilé, confus, agité. Au traitement intra-dien (cytosine, methotrexate, depomedrol) on associe une cobalto-pie sur la base du crâne, avec un bon effet mais de courte durée.

sque le malade fait son dernier séjour à la Salpêtrière en mars réclame à nouveau les stupéfiants. C'est un malade céphalalgique, olent, obnubilé, presque totalement aveugle. La nuque est raide, rotulien droit aboli. Il y a une grosse altération générale avec exie, un gros foie dur avec subictère, polyadénopathies axillai- et inguinales. Des épisodes de délire, de douleurs abdominales notés quelques jours avant la mort qui survient le 22 mars 1967.

TOMOPATHOLOGIE

" Léger épanchement pleural gauche avec petit infarc- sous-cortical pulmonaire droit. Abdomen: petit épanchement péritoine, grosse vésicule biliaire d'aspect rétentionnel; présence de mul- es adhérences au niveau de la tête du pancréas; adénopathie latéro- ique volumineuse; thrombose de la veine cave inférieure; foie : 0 g, truffé de métastases en tâches de bougie; rate volumineuse: g; reins normaux.

EN NEURO-PATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 3826

ningite leucosique. On observe dans les méninges de la base et à la exité frontale une infiltration sous-arachnoïdienne souvent assez e, faite de nombreux éléments polynucléés souvent très jeunes. e pénétration le long des gaines de Virchow-Robin. D'assez nombreux ltrats leucosiques ont été observés dans certaines racines spinales rieures et postérieures."

otal, lymphoblastosarcome chez un homme de 22 ans, évoluant vers écès en 14 mois. méningite blastique n'ayant que partiellement réagi thérapeutiques et bientôt compliquée d'infiltration du nerf opti- et des racines rachidiennes.

O Mr F.... Jean A 8124
Professeur Castaigne

Cet homme de 65 ans est hospitalisé le 25 mai 1965 dans le ice de Monsieur le Professeur Castaigne pour des troubles de la he.

C'est en octobre 1964 qu'il se plaint de douleurs inter-sca- ires irradiant à la face interne des 2 bras, intolérables, incal- par aucun antalgique. En janvier 1965 il remarque une diminution orce de la main droite, de la main gauche en février. En mai appa- sent des phénomènes de spasticité matinale, puis une parésie avec déro nt des membres inférieurs, d'abord à droite puis des 2 côtés.

A l'examen il existe une paraplégie spasmodique : diminution ale et importante de la force musculaire prédominant sur les racour- eurs, réflexes présents, Babinski bilatéral, gros troubles de la ibilité profonde des membres inférieurs, hypoesthésie chaud-froid eur remontant à D1-D2, tact conservé, rétention d'urine obligeant tôt à la sonde à demeure. Aux membres supérieurs il existe une nution de la force des 2 mains, une hypoesthésie C8-D1 du membre rieur droit, les réflexes sont tous présents.

L'examen somatique est normal. Pas d'adénopathies, ni d'hépa- lénomégalie. Hémogramme et V.S. normaux. A la ponction lombaire iquide est xanthochromique ; il existe un blocage à l'épreuve mano- ique; il contient 4,2 éléments, une hyperprotéinorachie à 1,40 g/l icard. La myélographie lipiodolée montre un blocage complet en 1. Passage en neuro-chirurgie.

L'intervention, retardée en raison d'une grande tachyarythmie eu le 10 juin mais le malade est alors complètement grabataire,ne

uvant décoller les talons du lit. CRO (Dr Guyot)

".... A la jonction cervico-dorsale et sur 2 segments la elle apparait blanchâtre, fixée en plan antérieur. On commence r vérifier l'espace extra-dural sans trouver de tumeur. Après icision de la dure-mère on explore latéralement par la droite et r la gauche sans découvrir non plus de tumeur dans l'espace sous- ral. La moelle est ponctionnée à l'endroit qui semble le plus ormal mais on ne découvre pas de kyste intra-médullaire...."

Les suites sont défavorables : poussées bactériémiques nam négatif, tachyarythmie partiellement controlée par les digi- liques. Décès le 6 juillet.

AMEN NEUROPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 3446

Compression médullaire cervicale basse d'origine extra-durale. moelle est le siège, dans cette region, d'une nécrose récente mas- ve avec présence de quelques suffusions hémorragiques. A la partie férieure, les lésions sont observées jusqu'au niveau de D2.

Le tissu épidural, au niveau de C6-C7, est le siège de lésions marquables constituées par un épaississement fibreux très dense. Au in de celui-ci il existe de nombreux éléments cellulaires où prédomi nt des lymphocytes, quelques plasmocytes, et des cellules plus volu- neuses à noyaux plus clairs.

De plus, des lésions ischémiques récentes avec lésions hémor- giques et liquéfaction partielle de la couche des grains ont été nstatées au niveau des hémisphères cérébraux.

EN ANATOMOPATHOLOGIQUE GENERAL

1° Les corps vertébraux avoisinants les alterations cervicales ntle siège de lésions importantes de même nature que celles obser- es dans le tissu épidural. Il existe de plus, un remaniement osseux oreux particulier avec séquestration osseuse et images d'apposition allure pagétoïde; mais surtout on observe la même infiltration par s éléments lymphoïdes et réticulaires, sans aspect granulomateux.

La nature de ces lésions vertébrales et épidurales est vrai- nblablement lymphosarcomateuse (Dr. Chomette)

2° La rate (480 g) , très congestive, présente quelques aspects métaplasie myéloïde et une infiltration modérée par des éléments ppelant ceux observés au niveau du tissu épidural.

3° Le foie(2170g) est également le siège d'une infiltration, us importante qu'au niveau de la rate, par des éléments de nature mphoréticulaire.

NCLUSION : La nature des lésions vertébrales et épidurales parait nature lymphosarcomateuse. Les constatations faites au niveau du e et à un degré moindre au niveau de la rate, peuvent également ider pour ce diagnostic.

total, paraplegie par compression chez un homme de 65 ans, en rap- t avec une prolifération lymphosarcomateuse épidurale et surtout tébrale, révélatrice de l'affection.

N° 41 Mr S.... Jacques B 6022
Professeur Jean Bernard

Cet homme de 57 ans constate en avril 1966 l'apparition adénopathies pour lesquelles il consulte dans le service de Monsieur Professeur Jean Bernard à St Louis. Dans ses antécédents on relève

- en 1949 une laminectomie L2 L3 L4 par le Dr Petit Dutaillis ur une tumeur de la queue de cheval.

décollement bilatéral de la rétine
- en I965 il constate un prurit des flancs

A l'examen adénopathies cervicales gauches, inguinales bilatérales, splénomégalie; hémogramme normal ; V.S. 40-70. La ponction ganglionnaire ne fournit pas le diagnostic (lymphocytes et cellules épithélioïdes) mais la biopsie permet de conclure à un réticulo-sarcome. Enfin l'atteinte est diffuse avec adénopathies médiastinales et sous-diaphragmatiques (lymphographie). Une polychimiothérapie est instituée (Vincristine, Caryolysine, Natulan) associée au Cortancyl. Disparition de la splénomégalie et des adénopathies. L'apparition de troubles psychiques conduit à hospitaliser le patient à la Salpêtrière, dans le service de Monsieur le Professeur Castaigne.

A l'examen, et en dehors d'une paralysie de la loge antéro-externe gauche avec steppage ancienne et stabilisée depuis I949, on observe des troubles psychiques caracteristiques d'un état hypomaniaque. La ponction lombaire est normale, l'E.E.G. également. On incrimine la corticothérapie à l'origine des troubles. Ceux-ci disparaissent à l'arrêt du médicament.

Le malade régulièrement suivi, va très bien. Il refait 6 cures de polychimiothérapie, sans cortancyl, et à partir de décembre I966 10 mg de Velbé mensuel. En février I967 une claudication intermittente fait découvrir une artérite des membres inférieurs et une insuffisance coronarienne . Mais en septembre I967 l'existence de troubles de la marche, de troubles psychiques ayant fait parler de détérioration intellectuelle modérée conduisent à une 2ème hospitalisation à la Salpêtrière du 8 au 17 septembre I967.

L'examen montre un syndrome cérébelleux statique et cinétique, une marche ébrieuse, un nystagmus multidirectionnel. Le malade est légèrement confus et l'E.E.G. découvre " des anomalies lentes généralisées à prédominance antérieure survenant le plus souvent en bouffées qui sont peut être en rapport avec un trouble de la vigilance". La ponction lombaire ne montre qu'une discrète hyperprotéinorrachie au Sicard à 0,50 g/l (1,53 g/l de protéines totales au Lowry). L'encéphalographie gazeuse montre un gros 4 e ventricule, une grande citerne très large, des ventricules latéraux de taille normale, un élargissement des sillons de la convexité et conclut à l'existence d'une atrophie corticale et cérébelleuse.

Vers octobre I967 une nouvelle poussée de la maladie ganglionnaire conduit à instituer une polychimiothérapie (Rufochromomycine, Thiotépa, Velbé, Natulan), interrompue après 3 mois pour une neutropénie. Le malade fait d'ailleurs en novembre un foyer infectieux de la base pulmonaire droite, régressif sous antibiotiques. On constate alors une surdité.

Le malade est réhospitalisé à la Salpêtrière en février 68 cette fois-ci très confus, confusion variable d'un jour à l'autre s'accompagnant d'un contrôle sphinctérien defectueux. C'est alors qu'on découvre une hypercalcémie à 130 mg/l,constante à plusieurs examens, une hypophosphorémie : 20 mg/l, une hypokaliémie et une azotémie entre 0,50 et 1 g/l. La ponction lombaire est normale.

Le malade est alors adressé à Tenon dans le service de Tenon Monsieur le Professeur Richet. Compte-rendu de l'hospitalisation: " Hypercalcémie du type de celles entrainées par une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne; insuffisance rénale et sur l'U.I.V aspect d'hydronéphrose du rein gauche non expliquée (compression par adénopathies?); essai de traitement de l'hypercalcémie par le

phosphate que le malade reçoit en faible quantité; la survenue d'un infarctus du myocarde antérieur oblige à l'arrêt du traitement sans que la calcémie se soit modifiée; malgré l'absence de signes cliniques une chimiothérapie est réentreprise le 25 mars dans l'espoir qu'elle puisse être efficace sur l'hypercalcémie, mais elle est rapidement interrompue du fait d'une septicémie à protéus qui emporte le malade le 31 mars".

L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE montre une grosse rate (660g);foie 2,500 kgs, congestif à la coupe; reins bosselés et déformés, pas de lithiase; collection purulente dans le bassin; infarctus antérieur du coeur; importantes adénopathies des régions inguinales. L'examen histologique (Dr Morel Maroger) montre que le processus réticulosarcomateux diffuse au foie, à la rate , à la moelle osseuse.

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° E 400
Pr.Ag. Escourolle

" Le cerveau était macroscopiquement normal à la coupe. L'examen microscopique des divers fragments cérébraux inclus en colloïde (lobe temporal et corne d'Ammon, cervelet et tronc cérébral) n'a pas montré de lésions permettant de confirmer le diagnostic de syndrome para-néoplasique. Il existe quelques anomalies des cellules de Purkinje qui ont disparu avec présence d'un aspect d'homogénéisation en rapport vraisemblablement avec les circonstances terminales.

Il en est de même de quelques altérations observées au niveau de l'olive bulbaire et des noyaux dentelés. Il n'existe pas non plus d'altération tumorale méningée ou cérébrale permettant de penser à la diffusion du processus sarcomateux dans le S.N.C. Au niveau de la corne d'Ammon, le long du gyrus denté, il existe quelques concrétions de pseudo-chaux le long d'axes vasculaires; mais une telle constatation est fréquente à partir d'un certain âge dans cette région sans avoir à incriminer pour cela le rôle d'une hypercalcémie".

Au total réticulosarcome chez un homme de 57 ans; vingt trois mois d'évolution. Accident de la corticothérapie (accès maniaque) Surtout syndrome confusionnel en rapport avec une hypercalcémie apparemment endocrinienne. Il semble qu'on puisse attribuer à posteriori à cette dernière :

- le syndrome cérébelleux constaté 5 mois avant
- et peut être l'éclosion chez cet homme jeune d'accidents " vasculaires": artérite des membres inférieurs, insuffisance coronarienne
- enfin la surdité.

N° 42 V..... Jacques
Professeur Jean Bernard

Homme de 68 ans. Août 1968 : altération générale, polyadénopathie cervicale, axillaire, inguinale (ganglions durs, indolores, fixés, de la taille d'une noix). Adénopathies médiastinales, dyspnée. Hémogramme normal à Alençon en octobre . Biopsie lymphoblasto-réticulosarcome. Endoxan et Cortancyl. Régression des adénopathies.

- Suivi par le service du Pr. Jean Bernard à partir de novembre 1968. Hémogramme et myélogramme normaux; reprise des adénopathies, épanchement pleural droit. L'adénogramme et la

biopsie confirment le diagnostic. Polychimiothérapie (Velbé, Thiotépa, Rufochromomycine hebdomadaires, Cortancyl et Natulan quotidiens).

- Janvier I969 : régression des adénopathies, médiastin normal; lymphographie : adénopathies inguinales pathologiques à gauche, suspectes à droite.

- Mars I969 : abolition de l'achilléen droit; quelques vertiges, une perte de connaissance brève, surtout douleurs des membres inférieurs après 50 m de marche attribuées à une artérite des membres inférieurs.

- Mai I969 : vives douleurs des membres inférieurs. Interruption du traitement du fait d'un séjour prolongé en maison de repos.

- Juillet I969 : hospitalisé à St Louis en pleine poussée évolutive: adénopathies, récidive de l'épanchement pleural, oedème des membres inférieurs. Les douleurs s'exacerbent et il existe maintenant de véritables douleurs fulgurantes des membres inférieurs, spontanées et provoquées par le frôlement superficiel. L'examen note le 4 juillet (Pr Cambier) : démarche ataxique, troubles de la sensibilité profonde aux 4 membres, areflexie achilléenne, rotulien gauche diminué, déficit des racines des membres inférieurs. Amélioration sensible des douleurs par le Tegretol

Examens complémentaires:

. Rachis radiologiquement normal

. La P.L. objective une méningite blastique : 78 éléments (78 % lymphocytes, 22 % de grandes cellules à cytoplasme bleu d'aspect réticulaire); hyperprotéinorrachie à 5,50 g/l, hypoglycorrachie à 0,10 g/l

Reprise de la polychimiothérapie générale : chimiothérapie intra-thécale (Amethoptérine, corticoïdes)

Hospitalisé le 10 juillet à Beaujon dans le service de Monsieur le Professeur Cambier. Normalisation progressive du LCR, disparition des douleurs et des troubles de la sensibilité profonde mais aggravation du déficit moteur des membres inférieurs, n'autorisant la marche qu'avec aide, areflexie des membres inferieurs, discrète hypoesthésie tactile L2 L3 gauche

E.E.G. : discrètes altérations antérieures

E.M.G. : signes de dénervation périphérique partielle importants dans les deux membres inférieurs, predominant aux extrémités et à droite. Vitesse de conduction motrice SPE normale.

Au total : lymphoblastoréticulosarcome chez un homme de 66 ans. Atteinte polyradiculonévritique des membres inferieurs, tabétiforme au début, contemporaine d'une infiltration tumorale méningée.

N° 43 Mme B.... Yvonne B 882
Professeur Jean Bernard

Dès 1961, chez cette femme de 54 ans, il apparait des poussées d'adénopathies cervicales gauches qui régressent spontanément. En mai I965 les adénopathies réapparaissent, avec dysphagie.

Hospitalisée à St Louis dans le service de Monsieur le Professeur Jean Bernard en juin I965 il existe des adénopathies cervicales gauches presque dures, de la taille d'un oeuf de pigeon, peu douloureuses, avec périadénite. Le reste de l'examen est normal hormis une grosse amygdale gauche sans caractère pathologique, la lymphographie est normale, le médiastin aussi. Le frottis d'adéno-

gramme montre une hyperplasie réticulaire et d'assez nombreux éléments épithélioïdes. Au niveau de l'amygdale " hyperplasie lymphoïde" simple. La biopsie d'un ganglion cervical affirme le diagnostic de réticulo-sarcome ganglionnaire. Discrète anémie : 3 600 000 GR; V.S. 78-119. 32 séances de radiothérapie conventionnelle semble-t-il sont pratiquées à Gien.

La malade est réhospitalisée en urgence en février 1966 à St Louis en état de détresse respiratoire. Il existait en effet une énorme tumeur envahissant le lobe supérieur du poumon gauche et comprimant la bronche souche gauche, ainsi que le récurrent (paralysie récurentielle gauche). Nombreuses adénopathies sous-maxillaires, cervicales, sus-claviculaires, circulation veineuse collatérale de l'hémi-thorax supérieur gauche. Pas d'hépatosplénomégalie; V.S. : 90-132, fibrine 8,65 g/l. L'examen neurologique montre des réflexes plutôt vifs aux membres inférieurs, et un syndrome C8-D1, du membre supérieur gauche avec douleur cervico-brachiale, déficit dans le territoire atteint et signe de Claude Bernard Horner. Une polychimiothérapie intra-veineuse (Vincristine Caryolysine, Methylhydrozine) est entreprise associée à l'hémisuccinate d'hydrocortisone. L'état respiratoire se transforme. Cependant deux ordres de complications apparaissent :

1° <u>hépatiques</u> : un ictère est noté le 28 février, à bilirubine directe, transaminases normales qui s'atténuera en une huitaine de jours mais laissera des sequelles biologiques plus durables (rétention importante de la BSP le 14 mars, électrophorèse pathologique avec 26 g/l d'albumine, 45 g/l de globulines dont 28 % d' α_2 globulines)

2° <u>neurologiques</u> :- rétention d'urines notée le 7 mars avec miction par regorgement

- abolition des réflexes des membres inférieurs notée le 8 mars

- diminution de la force musculaire des membres inférieurs vers le 10 mars, avec quelques troubles de la sensibilité profonde

- Babinski gauche vers le 15 mars. La malade a reçu 2 mg de Vincristine le 18 février, la même dose le 7 mars, et encore 2 mg le 21 mars (pour un poids de 48 kgs une surface de 1,5 m2). A noter que le fond d'oeil est normal, ainsi que l'étude radiologique du squelette. La ponction lombaire retire un liquide normal, sans blocage à l'étude manométrique.

La malade est hospitalisée à la Salpêtrière le 22 mars 1966 dans le service de Monsieur le Professeur Castaigne.

L'état général est précaire : malade très amaigrie, subfébrile, avec uneotite staphylococcique, une infection urinaire à colibacille; très dysphagique, vomissant souvent. Il existe toujours une masse importante sus-claviculaire et latéro-trachéale gauche. On note une alopécie.

L'examen neurologique objective un déficit musculaire global des membres inférieurs, autorisant encore la station debout et la marche seule, sans troubles sensitifs avec abolition des réflexes; il existe un Babinski gauche, des troubles sphinctériens Aux membres supérieurs , outre le syndrome radiculaire précédemment vu, on note un déficit global avec un réflexe bicipital et stylo-radial diminué du côté droit, sans troubles sensitifs.

Le squelette est normal, ainsi que le liquide céphalo-rachidien (0,6 élément /mm3, 0,25 g/l de protéines au Sicard, 9 % de γ globulines). La myélographie lipiodolée (basculage et rebasculage)est strictement normale. L'E.M.G. montre un processus

eurogène périphérique évolutif distal des 2 membres supérieurs, n particulier à gauche. La vitesse de conduction du cubital auche est un peu diminuée (46 m/s à l'avant-bras).

L'évolution est marquée par une aggravation: augmentation de volume de la masse thoracique qui envahit maintenant le ommet droit du poumon, la dysphonie est maintenant une aphonie t il existe une paralysie récurentielle bilatérale; aggravation u syndrome neurologique : déficit plus accusé, abolition des tylo-radiaux et des cubito-pronateurs des deux côtés. Par contre a malade redevient continente; on note le 8 avril une tuméfaction énittente de l'arc antérieur de la 2e, 9e côte. Décès le 16 avril.

XAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 3632

" L'autopsie a montré l'existence d'une volumineuse masse édiastinale d'allure ganglionnaire. Celle-ci, plaquée sur le maubrium sternal, infiltrait la paroi costale et le sommet du oumon gauche. La masse ganglionnaire intéressait le territoire us-claviculaire englobant, du côté gauche, les racines du plexus rachial et paraissant s'infiltrer dans les trous de conjugaison.

Dans la region abdominale il existe également une masse lanchâtre de petit volume, d'allure également ganglionnaire, isposée près de la partie inférieure de l'oesophage et du cardia. uelques ganglions tumoraux , de petit volume, rétro-pancréatiques nt été observés.

L'examen microscopique de ces formations est celui d'un rocessus tumoral d'origine réticulo-sarcomateuse.

XAMEN NEUROPATHOLOGIQUE

- Le cerveau (1130 g) ne présentait pas de lésions macros opiques et l'examen des divers fragments hémisphériques, céréelleux, pédonculaires et bulbaires n'a pas montré d'anomalies parviculières.

- Moelle : dans la région dorsale haute et cervicale basse, a moelle est envahie par un processus tumoral qui est développé ans l'espace épidural et surtout le long des racines du côté auche.

L'examen microscopique montre des noyaux tumoraux envahisant l'espace sous-dural le long des racines. De plus, dans la égion cervicale basse, des noyaux tumoraux pénètrent à l'intéieur de la moelle à partir des lésions méningées le long d'axes asculaires.

Il existe de plus, des images de chromatolyse cellulaire mportante au niveau des neurones des cornes antérieures dans les égions cervicale et lombaire ".(Pr.Ag. Escourolle)

n total, réticulosarcome chez une femme de 34 ans. Atteinte neuroogique en rapport avec 4 étiologies

1- l'infiltration sarcomateuse du plexus brachial gauche responsable d'un syndrome focalisé C8-D1 avec Claude Bernard Horner

2 l'infiltration tumorale de la moelle (épidurale et intra-médullaire) était responsable des signes centraux (Babinski, troubles sphinctériens). On remarque la normalité de la P.L. et de la myélographie lipiodolée contrastant avec les découvertes autopsiques. Il est vrai que cette détermination a pu s'exagérer dans un 2e temps

3 - la tumeur médiastinale responsable de la paralysie récurentielle gauche

4 - la Vincristine enfin dont les 3 injections sont respon-

sables d'un tableau neurologique régulièrement progressif, d'allure périphérique, débutant aux membres inférieurs.

N° 44 Mr M.... Jean B 8150
Professeur Jean Bernard

En décembre I965, à 36 ans, il apparait chez ce patient une nodosité de la fosse sus-épineuse gauche et une adénopathie axillaire gauche douloureuse. En février I966 il subit l'exérèse de la lésion cutanée et de l'adénopathie. Une 1ere lecture anatomo-pathologique conclut à un reticulosarcome . Après cette intervention des poussées d'adénopathies, des phénomènes d'induration douloureuse des pectoraux seront partiellement régressifs sous corticoïdes.

A partir de avril I966, le malade est suivi dans le service de Monsieur le Professeur Jean Bernard. Il existe des adénopathies cervicales et mentonnières, une éruption sur le tronc évoquant le diagnostic d'hématodermie. Le foie déborde de 2 travers de doigt, la rate n'est pas perçue. Il n'y a pas d'adénopathies profondes et la lymphographie est normale. Hémogramme : 14 g d'hémoglobine pour 4 000 000 GR ; 11 600 blancs (36 % neutrophiles, 1 % eosinophile, 52 % lymphocytes, 3 % monocytes, 6 % blastes, 2 % métamyélocytes neutrophiles); 200 000 plaquettes. Deux ponctions sternales montrent une moelle pauvre avec 8 % et 11 % d'hémoblastes. Adénogramme 100 % d'hémoblastes dont la cytologie et la cytochimie sont en faveur de leur nature lymphoblastique. La lame de biopsie relue à St Louis conclut en fait à un lymphoblastosarcome. Enfin la biopsie de moelle montre des cellules jeunes d'allure réticulo lymphoblastique. La ponction d'un nodule de peau ramène un frottis pauvre dans lequel persistent quelques lymphoblastes altérés. Traité par l'association : Cortancyl-Vincristine on assiste à une amélioration clinique spectaculaire dès la 1ere injection, qui persistera sous traitement d'entretien (Purinethol-Methotrexate) avec réinductions systématiques. On note une abolition des réflexes des membres inférieurs en juillet I966 , après 8 mg/m2 de Vincristine du 29/4 au 19/5. En février I968 le malade, toujours " en rémission" est hospitalisé pour un ictère qui fait discuter une localisation spécifique ou une origine médicamenteuse (Purinethol), ce dernier médicament est alors suspendu. On note que les réflexes antérieurement abolis ont réapparu (dernière injection de Vincristine le 5 octobre I967)

En mars I968 constitution progressive de paresthésies et parésie de l'hémicorps droit, apparition de céphalées et enfin de troubles de la conscience qui le fonthospitaliser le 28 à St Louis puis à la Salpêtrière dans le service de Monsieur le Professeur Castaigne.

A l'examen le malade est très somnolent, incontinent, il existe des signes pyramidaux droits (reflexes vifs, Babinski, hyperextensibilité), une mydriase bilatérale areflexique à droite (mais réflexe photo-moteur conservé à gauche) avec au fond d'oeil les papilles floues un peu hyperémiees; une surdité est apparue depuis quelques jours. L'E.E.G. montre des signes de souffrance cérébrale à expression diffuse, majorés lors des baisses de vigilance qui sont très importants et très nombreuses. Le 1 r avril il apparait une raideur de la nuque, un signe de Babinski bilatéral une paralysie faciale gauche. Le liquide céphalo-rachidien contient 4 000 cellules blastiques/mm3, proteine au Sicard : 0,45g/L

, 5 % γ globulines, hypoglycorrachie à 0,37 g/l. L'artériographie carotidienne gauche montre une importante dilatation ventriculaire Le 4 avril il existe une diplégie faciale.

Malgré la réanimation, les injections intrathécales de méthotrexate, et bien que la pléiocytose diminue considérablement (60 éléments le 4 avril) l'état du malade s'aggrave, il apparaît des hémorragies profuses: hématémèses, hémorragies buccales et à un moindre degré méningées. Décès le 3 avril.

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 4040

1° Etude neuropathologique

méningite leucosique à prédominance basilaire et surtout interhemisphérique. L'examen microscopique , portant notamment sur F1 droit, ainsi que sur les circonvolutions temporales, montre une infiltration sous arachnoïdienne dense, par des éléments cellulaires arrondis, d'allure leucosique. Cette infiltration se poursuit dans le cortex cérébral sous forme de manchons cellulaires péri-vasculaires pouvant gagner, par les gaines de Virchow-Robin, l'axe blanc de certaines circonvolutions cérébrales.

Hémorragie corticale et méningée, en rapport avec les lésions vasculaires.

2° L'Examen anatomopathologique général

La rate (350 g) était le siège d'une infiltration importante par des éléments leucosiques d'allure lymphoblastique, ce processus intéressant surtout la pulpe rouge. Au niveau du foie, nombreux infiltrats leucosiques le long des espaces portes. Dans les poumons, aspect de bronchopneumonie de deglutition.

Au total, lymphoblastosarcome chez un homme de 36 ans; 27 mois d'évolution. Méningite leucémique réveillée par des symptomes d'hypertension intra-crânienne, un syndrome sensitivo-moteur de l'hémicorps droit, bientôt compliquée d'atteintes des paires craniennes (2e,7e,8e) et de dilatation ventriculaire. Hémorragies profuses terminales. Malgré l'amelioration sensible du LCR, infiltration méningée et à un moindre degré cérébrale à la vérification.

N° 45 B..... André B 7340
Professeur Jean Bernard

- A 43 ans en decembre 1964, adénopathies cervicales
- Août 1965, biopsie :" lymphoreticulosarcome" (Pr de Brux)
- Suivi alors à St louis dans le service de Monsieur le Professeur Jean Bernard . Adénopathies superficielles généralisées, profondes révélées à la lymphographie. Sang et moelle normaux. Polychimiothérapie à partir d'octobre 1965 : Caryolysine, Vincristine, Natulan et Cortancyl.
- Mai 1966 ; régression des adénopathies. Velbé en entretien
- Reprise de la polychimiothérapie en octobre 1966 du fait de nouvelles poussées ganglionnaires malgré 80 mg de Velbé; on y associe Rufodromomycine et Thiotépa à partir de mai 1967. Excellent résultat à nouveau
- Septembre 1967 : lymphangite du membre inférieur gauche. Au décours de celle-ci : paresthésies des 2 plantes de pied, impression de marcher sur du coton. Abolition des reflexes achilléens Doses de Vincristine reçues : 13 mg/m2 d'octobre 66 au 29 août 1967 (dose totale depuis le début : 24 mg/m2). Réapparition d'adénopathies qui résisteront cette fois à la chimiothérapie et à 10 mg/m2

supplémentaire de septembre 1967 à janvier 1968. Douleur sciatique du membre inférieur droit vers la mi-décembre.

- Hospitalisé le 8 juin 1968 dans le service de Monsieur le Professeur Castaigne
  - Abolition des achilléens, paresthésies déjà vues
  - douleur sciatique droite L5, Lasègue à 40°
  - Rachis et P.L. normaux
  - E.M.G. : processus neurogène périphérique bilatéral sans signes d'évolutivité des membres inférieurs

Vitesse de conduction motrice SPE gauche 50 m/s
SPE droit 36 m/s

Décès le 1er mars dans les conditions suivantes : le 27 février, le lendemain d'une injection de Vincristine, s'installe un syndrome subocclusif douloureux attribué à l'effet du médicament. Néanmoins sa persistance et la découverte à l'examen d'une masse de l'hypocondre droit oblique en bas et en dedans conduisent à faire rapidement pratiquer un lavement baryté : celui-ci montre une masse tumorale énorme sur le coecum et le colon ascendant avec image d'invagination et passage de baryte dans le péritoine. Décès peu après l'examen.

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix n° 4018

Découverte à l'autopsie d'une invagination iléocolique sur une volumineuse masse tumorale d'allure ganglionnaire.

L'examen microscopique de celle-ci montre qu'il s'agit d'un processus lympho-blastosarcomateux. Il existe des métastases hépatiques où l'on retrouve la même structure, agencées en formations nodulaires. Cependant quelques coulées tumorales infiltratives sont visibles à distance le long des espaces portes. La rate (200g) est le siège de foyers nodulaires lymphoblastosarcomateux dans la pulpe blanche.

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE

Au niveau de la moelle, quelques images de chromatolyse ont été observées dans les cornes antérieures surtout au niveau de la moelle lombaire. Les méninges sont normales. Dans certaines racines médullaires, bases, demyélinisation modérée de certaines gaines avec prolifération des noyaux Schwanniens. Pas d'infiltration tumorale visible.

Au niveau des hémisphères cérébraux, il n'a pas été observé d'altérations spécifiques. Seule est à signaler une congestion capillaroveineuse intense en rapport avec les circonstances terminales.

Au total, lymphoréticulosarcome chez un homme de 43 ans. Décès à l'occasion d'une invagination intestinale sur une volumineuse masse ganglionnaire. Neuropathie de la Vincristine.

II EME PARTIE : DISCUSSION

A - Certaines complications sont tout à fait comparables à celles qui surviennent au cours de la maladie de Hodgkin.

1°) Les complications directement en rapport avec le processus malin comprennent ainsi :

a) des compressions médullaires (2,1 % des 1733 cas de WILLIAMS); elles sont à peu près aussi fréquentes dans les lymphomes que dans les réticulosarcomes.

Nos obs. 40 et 43 en constituent 2 exemples différents :

- Obs. 40 : après 7 mois de douleurs interscapulaires à irradiation D1, constitution en 1 mois d'une paraplégie spasmodique par compression avec arrêt du lipiodol en C7 D1. Intervention retardée par des complications cardiovasculaires. Aggravation brutale de la paraplégie. L'opérateur ne trouve aucune tumeur épi- ni sous durale. A la vérification : lésion sarcomateuse vertébrale et de la dure-mère attenante, lésion de myélomalacie en regard. Dans cette observation il est probable que les lésions vertébrales ont joué un rôle au moins aussi important que les lésions épidurales, expliquant peut être l'intervention"blanche" du chirurgien.

- Dans l'obs. 43 : l'existence de signes neurogènes périphériques des membres inférieurs et de signes neurologiques centraux (troubles sphinctériens, signe de Babinski) avait fait évoquer une prolifération épidurale, mais la ponction lombaire et le lipiodol était normaux. La vérification découvrit pourtant un processus tumoral de cette nature dans la colonne cervicale basse et dorsale haute, développé à partir de masses ganglionnaires cervica-médiastinales. Les boyaux tumoraux pénétraient l'espace sous-dural et la moëlle le long d'axes vasculaires. Les signes périphériques, pour leur part, étaient en rapport avec une

"polynévrite" de la pervenche.

b) les manifestations cérébrales sont, ici encore, souvent sans lésion définie (des 22 malades de WILLIAMS 7 ont seulement une lésion cérébrale précise).

Elles posent, bien plus que pour la maladie de Hodgkin, le problème de leurs liens avec les réticuloses cérébrales primitives (en particulier pour les réticulosarcomes).

c) nerfs crâniens et nerfs périphériques peuvent être touchés.

D'après WILLIAMS et Coll. les manifestations "périphériques" (plexiques, tronculaires) sont plus fréquentes que les manifestations "centrales" (sympathique cervical, récurrent, phrénique).

L'obs. 43 comportait une atteinte de chaque type : syndrome C8 D1 du membre supérieur gauche en rapport avec l'infiltration sarcomateuse du plexus brachial ; paralysie récurrentielle gauche par adénopathie médiastinale.

Des complications neurogènes périphériques de la Vincristine ont été observés dans 2 observations (43 et 45) et seront étudiées à part.

d) les infections neuro-méningées sont ici beaucoup plus rares que dans la maladie de Hodgkin.

e) les infiltrations musculaires, particulièrement dans les réticulosarcomes (50 % des cas de Buerger et Monteléone) sont fréquentes.

Toutes ces complications concernent avant tout les lympho et réticulosarcomes. Les complications neurologiques de la maladie de Brill-Symmer sont, de l'avis de tous les auteurs, beaucoup plus rares. LANG et Coll. ont rapporté récemment une observation inhabituelle d'envahissement du crâne, des méninges et du cerveau par une telle tumeur.

2°) <u>Des complications para-néoplasiques</u> sont possibles :

- myélite nécrotique (R.A. WILLIAMS et Coll. ; R.B. RICHTER et R.Y. MOORE).
- neuropatie périphérique (J. SHAFAR ; B.M. BLANCHARD).
- "sclérose latérale amyotrophique para-néoplasique" (cas 1 de F.H. NORRIS Jr et W.K. ENGEL, cas 9 de Lord BRAIN et Coll.).
- "Neuromyopathie" (G.M. SCY. et I. SILVERSTEIN), syndromes myasthéniques (J.A. SIMPSON).
- hypoglycémie (H.J. WANEBO) et hypercalcémie (H.E. LEBOVITZ).

- voire atteinte musculaire myopathique (G. ARAPAKIS et J. JORDANOGLOU).

L'observation 41 concerne un réticulosarcome qui développa une hypercalcémie de type endocrinien diagnostiquée tardivement, et à laquelle il semble qu'on puisse rattacher rétrospectivement : un syndrome cérébelleux sans lésion anatomique du cervelet, l'éclosion d'accidents vasculaires (coronaires, membres inférieurs) et une surdité récente.

3°) Enfin :

- la leucoencéphalopathie multifocale progressive est connue dans ces affections ;
- G. BOUDIN et Coll. ont rapporté l'observation d'une névrite multiple au cours d'un lymphosarcome ; elle était liée à une cryoglobulinémie.

B - Très différentes sont les complications neurologiques en rapport avec la transformation leucosique de ces lymphoréticulopathies.

Elles ressemblent alors beaucoup plus aux complications décrites dans les leucoses aiguës.

1°) S. GENDELMAN et Coll. étudient 47 patients atteints de "lymphomas" (37 lymphosarcomes, 10 réticulosarcomes) transformés en leucoses, et 49 autres patients n'ayant pas subi cette transformation.

Ils remarquent alors 3 faits :

- les complications neurologiques sont plus fréquentes dans le 1er groupe (40,4 %) que dans le deuxième (23 %) ;
- surtout elles ne sont pas identiques : 44 % des complications du 1er groupe sont des méningites leucémiques (avec leur cortège de syndromes d'hypertension intra-crânienne, paralysies des paires crâniennes etc...) ; 44,4 % des complications neurologiques du 2e. groupe sont des névrites périphériques.
- Ce sont les réticulosarcomes transformés qui donnent le plus de complications neurologiques (dans 60 % des cas).

L'observation n° 4 de J.NEHIL et Melle AURIOL illustre bien ces faits : lymphosarcome chez un homme de 55 ans. Constitution d'une névrite optique gauche, d'un déficit du membre inférieur droit. La vérification montre l'envahissement des os par des lymphoblastes ; il existe une infiltration leucosique diffuse des méninges et du système nerveux prédominant dans la région infundibulo-hypophysaire et la moëlle.

2°) Trois de nos observations sont, semble-t-il, fortement suspectes de telles transformations(mais les 2 vérifications pratiquées n'ont pas comportées d'examen histologique des os):

- Obs. 39 : lymphoblastosarcome, évolution de 14 mois ; méningite lymphoblastique rendant compte d'une névrite optique rétro-bulbaire, puis de la cécité terminale, ainsi que des infiltrats radiculaires.

- Obs. 42 : lymphoblasto-réticulosarcome ; méningite lympho-réticulaire révélée par un syndrome poly-radiculonévritique tabétiforme des membres inférieurs qui fut bien amélioré par l'Améthoptérine intra-rachidienne associée aux corticoïdes.

- Obs. 44 : lymphoblastosarcome, 27 mois d'évolution ; méningite leucémique révélée par des symptômes d'hypertension intra-crânienne, un syndrome sensitivo-moteur de l'hémicorps droit, une atteinte des paires crâniennes (IIe.,VIIe.,VIIIe.). Vérification : infiltration méningée et un moindre degré cérébral le long d'axes vasculaires.

C - Il faut mentionner à part les complications neurologiques de la tumeur de Burkitt.

Elles s'observent en effet avec une grande fréquence : 21 des 26 cas rapportés par I. JANOTA.

L'envahissement des structures cérébrales à partir de tumeurs régionales est la forme la plus fréquente, bien que dans certains cas, ici aussi, se pose le problème de leur développement in situ.

Des cellules malignes sont souvent présentes dans le liquide céphalorachidien.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- C H A P I T R E V -

I LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES DYSGLOBULINEMIES MALIGNES -

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous présentons 5 dossiers :

- 1 infiltration myélomateuse de la dure mère et de la base du crâne
- 1 hématome intra-cérébral révélateur d'un myélome
- 1 syndrome bilatéral du canal carpien
- 1 compression médullaire par une tumeur plasmocytaire
- 1 paralysie des paires craniennes au cours d'une maladie de Waldenström

Ces observations sont présentées dans le tableau n° 13.

TABLEAU 13 COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES DYSGLOBULINEMIES MALIGNES

OBS	Dg. Age Sexe	CLINIQUE	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	AUTOPSIE
46	♂ 78 K	Etat dépressif depuis 8 mois. Céphalées rétro-orbitaires. Constitution brutale d'une cécité de l'oeil droit avec ophtalmoplégie droite complète, exophtalmie, V sensitif droit, anesthésie voile et pharynx. Décès.	Opacité sinus maxillaire droit connue depuis 7 mois P.L. : protéinorachie 0,71 - 0,90 g/l	Infiltration myélomateuse de la base et du toit de l'orbite étendue à la duremère et la faux du cerveau
47	♂ 76 K	Hémiplégie gauche au réveil ; Illusions kinesthésiques et discrets troubles sensitifs, impersistance motrice. Décès au 6e. jour	Myélome Ig G P.L. : 0,50 g/l protéinorachie 33 % γ globulines	Hématome intra-cérébral fronto-pariétal droit et intra-thalamique
48	♂ 51 K	Syndrome du canal carpien bilatéral Guérison après libération chirurgicale. Pas d'amylose	Atteinte neurogène bilatérale des territoires du médian. Discret allongement (5,5 ms) de la latence distale	
49	♀ † 69	Paraplégie installée en 8 jours après 3 semaines de douleurs radiculaires dorsales chez une femme présentant un "myélome à macroglobuline". Echec du traitement (laminectomie suivie de radiothérapie)	Arrêt du lipiodol en D 6 en regard d'un tassement vertébral. Histologie : plasmocytosarcome épidural Plasmocytose médullaire ; lacunes crâniennes. Immunoélectrophorèse : Ig M.	
50	♀ † 70 W	Céphalées depuis 1 an. Troubles de la déglutition. Atteinte multiple et bilatérale des nerfs craniens V.VI.VIII.IX.X.XI int. des 2 côtés	P.L. : 45 éléments (lymphocytes et éléments lymphocytoïdes) 0,56 g/l de protéinorachie(18 % γ-globulines	

- I ERE PARTIE : OBSERVATIONS -

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

° 46 R.... Eugène
Professeur Alajouanine

Il s'agit d'un homme de 78 ans adressé pour dépression. Il xiste en fait des céphalées depuis 8 mois, rétro-orbitaires droites iffusant à l'hémicrâne droit. L'examen (consultation du 18 février 960) retrouve une hypoesthésie du V droit avec hypoesthésie cornéen-e. Brutalement le 25 février apparaissent une cécité de l'oeil droit, n ptosis droit, une discrète exophtalmie droite.

Le malade a été opéré 9 ans auparavant d'un diverticule colique erforé, et a subi en décembre 59 l'ablation d'un adénome prostatique.

L'examen à la Salpêtrière (9 mars 1960) se résume à une at-einte des paires craniennes à droite :

- l'acuité visuelle est nulle à droite, le photo-moteur aboli; n F.O. :quelques exsudats para-maculaires à droite. T.A.C.R. 35 à roite, 50 à gauche
- ophtalmoplégie externe et interne de l'oeil droit par at-einte du III,du IV, et du VI. Exophtalmie droite, discrète et réduc-ible.
- Hypoesthésie cornéenne droite
- Anesthésie complète du voile et de la paroi pharyngée, il xiste une stase importante dans les sinus puriformes et dans les allécules bien objectivée radiologiquement.
- Enfin douleur à la pression de la fosse temporale droite.

. existe une altération de l'état général mais l'examen somatique st normal, la prostate est de volume normal, non indurée.

Il existe à la ponction lombaire une protéinorrachie (0,71 ais 0,90 g/l au Sicard) sans élévation des éléments (0,8 et ,4/mm3) ucres et chlorures normaux. Hémogramme : 5 600 000 GR, 65 % d'hémo-lobine, 10 200 blancs (85 PN, 9 lymphocytes, 6 monocytes) V.S.33-72 rée 0,25 g/l. Phosphatases acides normales. Enfin transit gastrique ormal; le lavement baryté montre un mégadolichocolon avec importante verticulose. Les radiographies du crâne, trous optiques, fentes sphé oïdales sont normales mais on relève une opacité du sinus maxillaire roit (visible déjà en août 1959) et de l'ethmoïde antérieur. Rhi-oscopie antérieure et postérieure normales.

L'évolution est marquée par une aggravation de l'état général des céphalées, une poussée d'azotémie à 1,59 g/l. Le décès survient 28 avril 1960.

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE Laboratoire Charles Foix B 1384

La dure mère , au niveau de la base et de la convexité fronta-surtout du côté droit, présente un aspect lardacé et une augmenta-on de volume considérable, qui se prolonge au niveau de la partie

rérieure de la faux du cerveau dont la consistance et l'aspect sont ítiques.

'EXAMEN MICROSCOPIQUE, au sein d'une prolifération dense de tissu glagène, présence d'éléments cellulaires disposés irrégulièrement et où dominent des éléments plasmocytaires.

MEN ANATOMOPATHOLOGIQUE GENERAL

Il a montré au niveau du toit de l'orbite et des structures ueuses de la region sphénoïdale et de la selle turcique une infiltra-n par des éléments cellulaires de nature plasmocytaire.

CLUSION

Infiltration épidurale de la base de nature myélomateuse avec nension à la dure mère hémisphérique et à la faux du cerveau.

CTOTAL paralysies multiples des paires craniennes chez un homme de ans, réalisant en particulier à droite l'ébauche d'un syndrome de cin. Découverte à l'autopsie d'une infiltration épidurale myéloma-se de la base avec extension à la dure mère hemisphérique et à la x du cerveau.

47 M.... Fernand A 2472
Professeur Castaigne

Cet homme de 76 ans est hospitalisé à la Salpêtrière le 28 embre 1963 pour une hémiplégie gauche constatée au réveil. On note s les antécédents une épilepsie 6 mois après un traumatisme crânien février 1951, contrôlée par la thérapeutique gardénolique.

Malade conscient, bien orienté, hémiplégie à prédominance chiale, discrets troubles sensitifs , pas d'hémianopsie, pas d'anosog-ie mais on peut provoquer des illusions kinesthésiques. Enfin imper-gence motrice. T.A. 18,5 -9. On est frappé par l'accélération de la . 138 à la première heure. Hémogramme 3 000 000 GR, 75 % d'hémoglobine 00 blancs (76 PN, 21 lymphocytes, 3 monocytes). Protides totaux : g/l ' électrophorèse : albumine 37 %, α_1 5 %, α_2 18 %, β 10 %, 30 %). L'immuno-électrophorèse montre un arc très accentué au ni-a des γ globulines signant un " γ myélome". La P.L. retire un uide clair ; 0,8 éléments /mm3, protéines 0,50 g/l au Sicard (1,55g/l Lowry); γ globulines 33 %. La radiographie du crâne est normale.

Le malade décède le 3/1/1964.

MEN ANATOMOPATHOLOGIQUE - Laboratoire Charles Foix N° 3149

Les altérations cérébrales observées associent des lésions orragiques et des lésions de nature ischémique, les unes et les autres ges différents.

Au niveau de l'hémisphère droit, présence d'un hématome récent eloppé dans l'axe blanc des circonvolutions frontales internes, pa-tales supérieures et marquant une prédominance au niveau de l'axe ic du lobule para-central. Cet hématome récent s'accompagne d'une tion oedémateuse adjacente avec prolifération d'éléments polynucléés. même côté, on observe, au niveau du thalamus, un petit foyer hémorra-ie arrondi situé dans la masse ventro-latérale.

Des lésions de nature ischémique vraisemblable et à bords ôcres observées dans la région pariétale inférieure gauche ainsi qu'au au de la partie moyenne des 2ème et 3 ème temporales droites.

Au niveau des noyaux gris, des deux côtés, il existe une hya-se artériolaire importante avec une dilatation fréquente des espaces -vasculaires et souvent présence de quelques corps granuleux avec isidérine.

EN ANATOMOPATHOLOGIQUE GENERAL

Au niveau de la moelle sternale, infiltration assez dense par

s éléments mono-nucléés d'allure plasmocytaire. Un grand nombre ont de
aux irréguliers, parfois monstrueux.

Au niveau des reins, on observe une sclérose glomérulaire et
hyalinisation artériolaire : de plus, quelques dépôts arrondis d'as-
évoquant la substance amyloïde sont observés.

total, hématome intra- cérébral chez un homme de 76 ans, révélateur
myélome méconnu.

---

8 O..... Auguste B 1025
Professeur Jean Bernard

Cet homme de 51 ans se plaint en juin 1964 d'une douleur tho-
que gauche amenant à découvrir une tumeur de l'arc postérieur de la
côte gauche. Intervention à Lariboisière (Dr Juliard, service du
esseur Perrotin): plasmocytome géant costal gauche. Adressé à St Louis
bilan, on découvre en fait des altérations radiologiques discrètes
étendues (humérus gauche, crâne, branche ischio-pubienne droite,
èbres C5-C6), une plasmocytose médullaire modérée mais indiscuta-
(26 %), une protéinurie de Bence Jones à 0,5 g/24 h, mais aucune
alie protéique du sérum. On institue donc un traitement de long cours
Melphalan.

Deux ans plus tard (mai 66) le malade est adressé au PrCambier
des douleurs et un gonflement de la main gauche qui sont rapportés
syndrome du canal carpien : douleur à tonalité causalgique, hypoes-
ie des 2e et 3e doigts, petit déficit thénarien, point douloureux
net sur le médian au canal carpien. L'E.M.G. montre juste une discrèt
inte neurogène du court abducteur du pouce. La vitesse de conduc-
du nerf médian à différents segments est normale, par contre la
nce distale est discrètement augmentée : 5,5 millisecondes (N.4msec).
infiltrations d'hydrocortisone entraînent une certaine amélioration.

Mais en septembre 1966, les mêmes symptomes apparaissent à
te et réapparaissent à gauche. L'E.M.G. montre une atteinte neuro-
périphérique bilatérale des territoires du médian, plus étendue à
ne. Le 26 octobre une section du ligament annulaire antérieur du
e est pratiquée sur le poignet droit (Dr Marotte, service du Pr.
rd). Malgré l'absence de toute anomalie macroscopique et histologique
particulier l'absence de toute amylose) l'effet est spectaculaire :
urition des paresthésies des 2 doigts médians, récupération de la
ibilité des 2e et 4e doigts et d'une partie du 3e dès le lendemain de
ération. Le 15 novembre le poignet gauche est, à son tour, confié
hirurgien; il existe là par contre une fibrose importante des gaines
viales et le médian est pris dans une sclérose qui oblige à faire
neurolyse étendue. L'histologiste conclut à une ténosynovite des
aisseurs. IL n'a, là non plus, été vu ni lésion spécifique ni amylose
e intervention fut suivie d'un aussi bon effet que la 1ère.

Le malade, suivi jusqu'en août 1968, fut définitivement libé-
ses troubles.

otal : Syndrome du canal carpien bilatéral chez un homme de 51 ans
nt de myélome. Amélioration spectaculaire après libération chirur-
e. Aucune lésion spécifique, aucune amylose n'a pu être incriminée.

Professeur Castaigne

Malade de 69 ans qui se plaint vers le 15 décembre 1967 de uleurs dorsales irradiant en ceinture et accrues par la toux, qui res- nt à partir du 8 janvier 1968 une impotence croissante des membres in- rieurs, très aggravée à partir du 15 janvier, date à laquelle elle est spitalisée à Troyes où l'on constate une paraplégie spasmodique avec veau vers D6, corps vertébral de D6 altéré, une vitesse de sédimenta- on à 120 à la 1ère heure.

Hospitalisée à la Salpêtrière le 29 janvier dans le service Monsieur le Professeur Castaigne, la paraplégie autorise juste quel- es mouvements des pieds sur le plan du lit; troubles sensitifs à ite supérieure nette : D8; les réflexes sont encore présents aux bres inférieurs, clonus du pied et de la rotule, Babinski bilatéral; arres fessières, sonde à demeure. A la P.L.: 0,6 éléments/mm3, téines 0,60 g/l au Sicard, globulines 4 % . Lipiodol (1/2) : êt complet en D6 en regard d'un tassement vertébral.

Laminectomie (2/2/68 -Dr Guyot -Service Pr David) centrée le repère des radiologues :"... on découvre une métastase épidurale dente. On résèque tout ce qui est possible mais il persiste une llie antérieure inaccessible".

STOLOGIE : " Tissu conjonctivo-adipeux pauvre en collagène et consti- presque exclusivement de cellules de petite taille, tassées les unes tre les autres, aux limites peu visibles, au noyau souvent excentri- ; on note des variations de volume importantes, ainsi que de nombreu- mitoses atypiques. Les empreintes colorées au May-Grünwald-Giemsa, èlent la présence de cellules de tous âges et de toutes formes, à au excentrique dont la chromatine forme parfois des blocs denses à cytoplasme basophile. Les caractères permettent de les classer dans lignée plasmocytaire.

clusion : aspect en faveur d'un plasmocytosarcome".(Pr.Ag. Da Lage).

Une radiothérapie complémentaire est pratiquée, centrée sur la atrice. Malgré ce double traitement aucune récupération ne sera obte- , des escarres multiples apparaissent en particulier au niveau de la e irradiée. La malade retourne à Troyes le 23 avril.

Les examens complémentaires pratiqués après l'intervention naient les résultats suivants : protéinurie 1,15 g/l; urée sanguine 6 g/l; une quinzaine de lacunes à l'emporte-pièce sur la radiographie crâne; 3 500 000 GR, 70 % d'hémoglobine, 5 100 GB (70 % PN, 1 % PB, % lymphocytes, 5 % monocytes); V.S. 140 à la 1ère heure; 2 myélogram- sont faits : " frottis de moelle pauvre, très nette prédominance de smocytes et paraplasmocytes"; protides totaux: 70 g/l(sérine 28g/l, bulines 42 g/l, S/G = 0,66); électrophorèse : albumine 30 %, α 4 %, 14 %, β 12 %, γ 40 %. Immuno-électrophorèse " diminution nette des et IgA globulines. Très nette anomalie de la μ,macro-globuline (IgM) c les immuns-sérums total et spécifique".

Le Dr Harez (St Louis) qui a revu le dossier et plus parti- ièrement ce dernier examen a conclu formellement à l'authenticité de te macroglobuline.

Au total paraplégie par compression révélatrice chez cette me de 69 ans, d'une hémopathie maligne dysglobulinisante. Echec du itement.

Femme de 70 ans hospitalisée du 27 mars au 7 mai 1968 à la lpêtrière pour des céphalées depuis 1 an, des troubles de la déglutiion depuis 1 à 2 mois. Dans les antécédents on note :

- une grande myopie;
- nombreuses interventions oculaires vers les années 1950-1952, r les 2 yeux (décollements de rétine, cataracte) laissant au total e acuité visuelle nulle à droite, 2/10 à gauche;
- otites fréquentes;
- asthénie et épistaxis en 1966 nécessitent l'hospitalisation St Antoine (Pr Caroli) où l'on notait déjà des adénopathies axillai-s, V.S. à 100 à la 1ère heure, 12 % de plasmocytes au médullogramme, 7 % de γ globulines à l'électrophorèse, test de Sia +++

AMEN

- l'examen général note un amaigrissement de 6 kgs depuis un an; cites adénopathies (jugulo-carotidienne et axillaire gauches) Ni hé-co, ni splénomégalie
- l'examen neurologique n'est anormal qu'au niveau des paires aniennes.

* hypoesthésie globale dans le territoire des 2 trijumeaux, s marquée à gauche où le réflexe cornéen est aboli. Pas de paralysie sticatrice.

* double paralysie du nerf moteur oculaire externe

* surdité bilatérale ancienne, antérieure aux otites, ayant mencé à droite il y a 5 ans, puis à gauche

* paralysie vélaire expliquant " l'hypersialorrhée" apparente; flexe vélo palatin aboli

*paralysie du XII droit avec hémiatrophie et fibrillations.

LENS COMPLEMENTAIRES

- neurologiques

* au F.O. choroïdose myopique marquée; sequelles des interven-ns antérieures

* O.R.L. : tympan gauche normal; à droite tympan cicatriciel ciogramme (Mme le Dr. Verdy):" hypoacousie de type mixte avec une im-tante prédominance droite, l'élément de transmission est beaucoup s marqué de ce côté alors qu'il est minime à gauche; la surdité de ensmission est vraisemblablement imputable aux antécédents d'otite purée bilatérale et à une oto-spongiose".

euves vestibulaires : " atteinte labyrinthique bilatérale prédominant droite." Enfin les cordes vocales sont mobiles et normales.

* E.E.G. normal

* P.L. : liquide clair : 45 éléments/mm3 (majorité de lym-ycytes, quelques monocytes). Protéines (Sicard): 0,56 g/l (0,91g/l (Lowry). γ Globulines 18 %. Les frottis effectués à partir du culot centrifugation (Dr Marsan) montrent " une majorité d'éléments de e lymphocytoïde; cependant on trouve quelques rares cellules isolées aissant un peu volumineuses pour être des lymphocytes, dont le noyau très chromatique mais demeure régulier - Classe III " Glycorrachie: 7 g/l; chlorurrachie 7,10 g/l

* E.M.G. (jarbier antérieur gauche, éminence thénar droite gauche, 1er interosseux dorsal droit): " processus neurogène périphé-ue diffus, discret , sans signe d'évolutivité."

* E.M.G. du larynx : tracé de type neurogène dans le bord droit la langue, le voile des 2 côtés, les cricothyroïdiens droit et gauche. cé normal dans les cordes vocales droite et gauche.

- Hémogramme : 3 730 000 GR, 80 % d'hémoglobine; 7 200 GB
66 % neutrophiles, 1 % eosinophile, 30 % lymphocytes, 3 % monocytes)
- V.S. : 75/105/124
- Medullogramme : série granulocytaire 70,2 %, série rouge
5,8 %; autres cellules 14 % (dont 8,8 % de plasmocytes)
- Volume sanguin total 3 600 ml (N 3 000)
  (volume plasmatique total 2 350 (N=1 900)
  (" globulaire " 1 250 (N=1 100)
- urée- glycémie : normales
- protides totaux : 80 g $\frac{A}{G} = \frac{37}{43} = 0,86$
- électrophorèse : albumine 46 %, α_1 2, α_2 10, β 14, γ 28
- Immuno-électrophorèse : " Anomalie de la γ_1, macroglobuline
gM) qui précipite la grande partie dans le godet de départ". Le
agnostic de maladie de Waldenström est confirmé par le Pr. Ag. J.L.
net. La malade n'a pu être suivie.

total, maladie de Waldenström chez une femme de 70 ans, révélée par
atteinte de plusieurs paires craniennes (V,VI,VIII,IX,X,XI des 2
tés; XII droit). Atteinte neurogène périphérique discrète et diffuse
vélée à l'examen électromyographique. Pleïocytose et protéinorrachie
ns le L.C.R.

- II EME PARTIE : DISCUSSION -

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I - Les complications neurologiques de la maladie de Kahler.

A - Les manifestations radiculo-médulaires

Ce sont les plus fréquentes, les plus urgentes à reconnaître et à traiter.

E. CLARKE a étudié 224 dossiers comportant une telle complication et il estime qu'elle survient dans 20 % des myélomes. WILLIAMS et Coll. trouvent 6 compressions médulaires parmi leurs 179 malades (3,4 %). A. SILVERSTEIN et D.E. DONIGER font état de 27 manifestations médulaires sur 277 patients (10 %) et de 62 atteintes radiculaires (23 %). Ces différences importantes dans les statistiques tiennent sans doute au mode de recrutement des patients.

Ces atteintes sont révélatrices dans 85 % des cas de CLARKE, 55 % des cas de SILVERSTEIN et Coll. (amenant donc à découvrir la maladie dans, respectivement, 17 et 5 % des cas).

Les tumeurs épidurales myélomateuses constitueraient de 4 à 16 % des néoplasmes extra-duraux (SILVERSTEIN et Coll.).

1°) Mécanisme de la compression

- Dans la quasi-totalité des cas, la tumeur épidurale prend naissance d'une vertèbre myélomateuse : corps vertébral, mais parfois lame ou pédicule. L'origine costale (arc postérieur) et l'extension au rachis par les trous de conjugaison est parfois citée. CLARKE admet le développement primitif in situ du tissu tumoral, c'est très rare.
- La compression purement osseuse par une fracture, un tassement vertébral, est peu fréquente. De très exceptionnelles observations de compression par une tumeur amyloïde sont rapportées par WILLIAMS et Coll., SILVERSTEIN et Coll.

- La tumeur est richement vascularisée et peut donner lieu à des hémorragies intra-tumorales. Son extension en hauteur, généralement limitée à la vertèbre atteinte, peut être plus étendue. Un fait très important sur lequel insiste tous les auteurs, est qu'elle n'envahit pas la dure-mère dont elle reste toujours facilement clivable. SILVERSTEIN mentionne enfin une observation exceptionnelle (et antérieurement publiée) de myélome purement intra-dural.

2°) Etude clinique.

Le malade peut être examiné au stade des manifestations radiculaires : douleur isolée ou accompagnée de signes objectifs (dans respectivement 23 et 9 % des malades de SILVERSTEIN). Les territoires les plus souvent touchés, par ordre de fréquence décroissante, sont : lombo-sacrés, dorsaux, cervicaux. Leur séméiologie est celle de toute douleur radiculaire.

Lorsque le malade n'est pas vu à ce stade, l'évolution peut se faire :

- vers la constitution d'un syndrome de la queue de cheval (5 des malades de SILVERSTEIN) ;
- ou d'une paraplégie.

L'installation de celle-ci est généralement progressive (tableau de compression médulaire lente) mais elle peut être brutale. Le siège de la compression est dans la grande majorité dorsal (20 des 27 malades de SILVERSTEIN).

Les difficultés de diagnostic varient selon que la paraplégie est, ou n'est pas, révélatrice. Dans le premier cas, le diagnostic peut n'être établi qu'après la laminectomie, sur les résultats de l'examen anatomopathologique, car l'urgence de l'acte opératoire est parfois telle qu'elle n'autorise pas un bilan étiologique pré-opératoire complet.

Les examens complémentaires neurologiques mis en oeuvre sont ceux de toute paraplégie par compression : radiographies et tomographies du rachis, ponctions lombaires avec épreuves manométriques, myélographies lipiodolées. L'arrêt du produit de contraste se fait dans la quasi-totalité des cas en regard d'une lésion vertébrale. Celle-ci est théoriquement toujours ostéolytique, les disques inter-vertébraux ne sont pas atteints. Cependant, des lésions ostéocondensantes ne doivent pas rejeter le diagnostic de myélome : MORLEY et Coll. en ont relevé 33 cas dans la littérature, R. LABAUGE et Coll. en ont rapporté une autre observation.

3°) Certains tableaux de paraplégie ne sont pas expliqués par une compression.

Des mécanismes vasculaires en sont peut être responsables, pouvant expliquer des lésions médulaires situées à distance de l'oblitération vasculaire, comme B. SCHOTT et Coll. en forment l'hypothèse. Les myélopathies provoquées par des facteurs "toxiques" sont rejetées (CLARKE) ou examinées avec circonspection par la plupart des auteurs. Cependant, Madame HESSELVIK, dans l'étude neuropathologique de 17 patients, trouve 5 fois une dégénerescence des cordons postérieurs qui, dans 2 cas, ne pouvait être expliquée par aucune lésion des racines postérieures ni des ganglions rachidiens.

4°) Le traitement

préconisé des compressions médulaires de la maladie de Kahler est, à l'inverse de la maladie de Hodgkin, la laminectomie suivie de radiothérapie. Ainsi, 9 malades de SILVERSTEIN subissent une laminectomie seule : 7 améliorations ; 8 malades ont une radiothérapie avec chimiothérapie : 4 améliorations seulement ; les 4 malades qui ont subi une laminectomie suivie de radiothérapie, ont tous récupérés.

Une chimiothérapie générale de complément est bien souvent indispensable en raison de la dissémination de la maladie et de la possibilité de récidives in situ ou à distance. C'est dire la nécessité d'une coopération pluri-disciplinaire étroite.

Ces différents traitements n'empêchent cependant pas toujours une évolution défavorable. Ainsi dans l'obs. 49 : compression médulaire D6, en regard d'un tassement vertébral, révélatrice de la maladie, l'association radio-chirurgicale n'entraîne aucune amélioration perceptible. On remarque en outre, le problème nosologique posé par cette observation : les cellules du myélome sécrètent une macroglobuline (IgM). Cependant la clinique et le pronostic nous ont conduit à la présenter dans le cadre des complications neurologiques de la maladie de Kahler plutôt que dans celui des complications neurologiques de la maladie de Waldenström.

Les douleurs radiculaires sont améliorées par la radiothérapie bien qu'il soit souvent difficile de distinguer dans cette amélioration la part qui revient à celle des douleurs osseuses.

Les déficits radiculaires constitués sont par contre peu influencés par les thérapeutiques.

Certaines lésions enfin, nécessitent des traitements particuliers : dans l'observation de S. THIRY et Coll. , la résection suivie de greffe d'un plamocytome de C2.

B - Les déterminations encéphalo-méningées et l'atteinte des paires crâniennes.

Elles sont parfois directement en rapport avec le processus malin, mais certaines manifestations encéphaliques peuvent être dues à des désordres métabol ques, hématologiques, circulatoires, et à bien d'autres causes.

1°) Les complications en rapport avec la prolifération myélomateuse.

Elles sont beaucoup plus rares : 2,5 % des cas de SILVERSTEIN et Coll,, 2,2 % des malades de WILLIAMS et Coll.

a) Anatomie pathologique

* l'origine osseuse de la prolifération tumorale est la plus fréquente.

- rarement, à partir des os de la voûte (CLARKE) malgré la fréquence des lacunes plasmocytaires à cet endroit ;
- le plus souvent à partir des structures osseuses de la région sellaire : corps du sphénoïde, pointe du rocher (CLARKE). Certains admettent la possibilité de son développement à partir des muqueuses des sinus paranaseaux, du sinus sphénoïdal (HAMRE et BRULAND).
- une localisation est particulière : l'atteinte de l'orbite, qu'elle soit primitive (CLARKE en trouve 14 exemples dans la littérature) ou secondaire aux lésions de voisinage. Dans tous ces cas, la dure-mère est généralement intacte comme y insistent tous les auteurs.

Très rare à cet égard, est l'obs. 46 où la paralysie des paires crâniennes, qui réalise essentiellement un syndrome de l'apex orbitaire, est due, comme le précise la vérification, à une infiltration plasmocytaire de la base (sphénoïde, éthmoïde, toit de l'orbite) étendue à la dure-mère hémisphérique qui prend un aspect lardacé, et à la faux du cerveau. L'opacité du sinus du maxilaire droit, connuedepuis plusieurs mois, en indique peut-être le point de départ.

* L'atteinte de la dure-mère sans atteinte osseuse est très rare, mais des exemples indiscutables en sont rapportés par MEDOC et Coll., MOOSSY et WILSON, WEINER et Coll. (il s'agit dans tous ces cas de grosses tumeurs de la dure-mère hémisphérique) et par CLARKE (tumeur de la tente du cervelet).

* L'infiltration purement leptoméningée a été décrite dans quelques observations : M. MORIN et Coll., N.D'ERAMO et LEVI. Dans le cas n° 2 de BARRON et Coll. l'infiltration méningée poussait des prolongements dans les espaces périvasculaires du cortex cérébral, du centre ovale et des noyaux gris centraux. Enfin, Mme HESSELVIK a trouvé à l'autopsie de ses 17 patients, 5 fois une prolifération myélomateuse méningée.

* L'atteinte intra-cérébrale est très rare :

- qu'elle se développe par contiguité à partir de lésions de voisinage : invasion massive de l'hypophyse, de l'infundibulum et du plancher du IIIe. ventricule dans l'observation de HAMRE, invasion du lobe temporal dans le cas de WEINER et Coll. ;
- ou qu'elle soit purement intra-cérébrale : plasmocytome solitaire de l'hypotalamus (FRENCH), temporal droit (KRAMER) ou central gauche (LABAUGE et Coll.). L'état de la dure-mère crânienne et de la table interne de l'os n'est malheureusement pas toujours précisé.

b) Clinique

Plusieurs tableaux peuvent être réalisés :

α paralysie des paires crâniennes. E. CLARKE en 1954 rapporte 24 observations trouvées dans la littérature et un cas personnel. WILLIAMS et Coll, SILVERSTEIN et Coll. trouvent 1,1 % de paralysie des paires crâniennes dans leur série respective. La VIe., la VIIIe et la Ve paire sont, par fréquence décroissante, les plus touchées. Celle des dernières paires est plus rare, elle peut alors s'accompagner d'une atteinte des racines cervicales supérieures (HAMRE, SILVERSTEIN). Plusieurs paires peuvent être atteintes, réalisant ainsi par leur association certains syndromes particuliers : dans notre obs. 46, l'ophtalmoplégie et la cécité de l'oeil droit, l'hypoesthésie cornéenne, simulaient un syndrome de l'apex orbitaire ; en fait l'atteinte était plus importante, comme en témoignaient l'anesthésie du voile et du pharynx, la stase des sinus périformes.

Le tableau est parfois celui d'une tumeur de l'orbite (3 des 7 malades de SILVERSTEIN), parfois bilatérale (DAVIES).

β les manifestations proprement encéphaliques sont diverses :

- syndrome d'hypertension intra-crânienne pur (MEDOC et Coll.), ou associé à des crises comitiales (MOOSSY et WILSON, et KRAMER) ;
- manifestations déficitaires (R. LABAUGE et Coll, WEINER et Coll.) ;
- syndrome méningé (D'ERAMO et LEVI), syndrome confusionnel (BARRON et Coll.);
- dans l'observation de GAVRILESCU et PAPAKRIVOPOULOS, une crise d'épilepsie est révélatrice de myélomes;
- P. DELAPORTE mentionne une observation anatomo-clinique de diabète insipide dans la littérature.

c) La ponction lombaire

montre le plus souvent une élévation de la pression et de la protéinorachie (dans 6 des 10 liquides céphalorachidiens ressencés par CLARKE). Dans l'observation de WEINER et Coll. la protéinorachie est de 5,60 g/l ; c'est le résultat de l'examen anatomo-pathologique de la pièce enlevée par le neuro-chirurgien qui fait découvrir une IgG dans le L.C.R., alors que les examens hématologiques sont normaux. Dans le cas de GAVRILESCU et PAPAKRIVOPOULOS, une protéinurie de Bence-Jones amène une découverte de l'IgG dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. L'existence d'une pleïocytose comme dans l'observation de M. MORIN et Coll. (39 éléments) est tout à fait exceptionnelle.

2°) <u>Mais des manifestations encéphaliques peuvent reconnaître bien d'autres causes</u>.

a) certaines seront faciles à dépister :

- troubles psychiques et convulsions de l'urémie (11 malades de SILVERSTEIN)et;
- troubles mentaux de l'hypercalcémie (3 malades du même auteur) ;
- accès maniaques des corticoïdes ;
- névralgies faciales de la Stilbamidine (14 malades de SILVERSTEIN) ;
- accidents neurologiques brutaux des désordres hématologiques : grande anémie responsable de syncopes (SILVERSTEIN), syndromes hémorragiques, de causes multiples : déficit en facteur 3 plaquettaire, déficit en facteur Stuart, anomalies de la polymérisation de la fibrine (IZARN, JOSSO), responsables d'hémorragies cérébrales.

Une telle hémorragie a été constatée dans notre obs. 47, révélatrice de l'affection; dans ce cas, il faut souligner le rôle favorisant (ou déterminant) de l'hypertension artérielle. Mme HESSELVIK, à l'autopsie de ses 17 myélomes, découvre deux hémorragies et trois ramollissements par athérosclérose.

b) des désordres encéphaliques liés à l'hyperviscosité sont plus rares ici que dans la maladie de Waldenström. Certaines observations rapportées (VIALA et Coll.) sont d'ailleurs des macroglobulinémies.

Cependant SMITH et Coll., SOMER, ont montré que des hyperviscosités sont possibles dans la maladie de Kahler, liées à la constitution d'aggrégats d'IgG comme SMITH et Coll. en formulent l'hypothèse. FRANTZEN et Coll. remarquent chez leurs malades un parallèlisme entre le taux des protides totaux du sang et l'éclosion des troubles mentaux. Un des comas"para-protéinémiques" de WUHRMANN était d'ailleurs un myélome. La symptomatologie de ces manifestations sera étudiée au chapitre suivant.

c) Signalons certaines complications rares :

- des observations de leuco-encéphalopathies multifocales progressives associées à un myélome ont été rapportées par J. BETHLEN et Coll., V. DELDUCA Jr. et W.A. MORNINGSTAR;
- W.M. VIETZKE et Coll., A. THEOLOGIDES et Coll. ont rapporté des observations de toxoplasmoses cérébrales dans cette maladie. SILVERSTEIN et DONIGER mentionnent la possibilité de cryptococcose.

d) Certaines lésions cérébrales au cours du myélome sont d'interprétation difficile.

- Mme HESSELVIK, à l'autopsie de 17 patients, trouve 10 fois une altération de la substance blanche avec parfois des images de phagocytose graisseuse macrophagique ; elle trouve aussi dans 2 observations (1 aphasie dans la première, 1 foyer de souffrance temporale gauche dans la seconde) une dégénérescence focale chronique prononcée des cellules ganglionnaires du lobe temporal gauche.
- J.S. NELSON et Coll. décrivent une démence au cours d'un myélome. A l'autopsie il y a une raréfaction neuronale corticale diffuse , prédominant dans les vallées sylviennes, avec une prolifération microgliale et une réaction astrocytaire (vésiculation et gonflement du noyau).

3°) <u>Une coïncidence</u>

est enfin toujours possible : ainsi 2 malades de SILVERSTEIN et DONIGER présentent des manifestations intra-cérébrales liées l'un à une acromégalie, l'autre à une tumeur de l'angle ponto-cérébelleux.

C - Manifestations nerveuses périphériques.
(en dehors des atteintes radiculaires)

1°) l'infiltrat myélomateux des nerfs
est rare. SILVERSTEIN et DONIGER signalent un cas d'infiltration du sciatique par des plasmocytes. Mme HESSELVIK rapporte un infiltrat plasmocytaire sur 26 biopsies nerveuses systématiques (il existait seulement dans 3 cas des signes de neuropathie). BARRON et Coll. en ont rapporté d'autres exemples dont 2 fois dans un tableau de polyneuropathie sensorimotrice symétrique; il existait des lésions des gaines de myélines en regard des infiltrats.

Quant aux infiltrats des ganglions rachidiens et des troncs nerveux adjaçants relevés par DICKENMAN et CHASON, ils avaient, selon les auteurs, un caractère aspécifique.

2°) La polyneuropathie de la maladie de Kahler

a des caractères cliniques bien définis. M. VICTOR, B.Q. BANKER et R.D. ADAMS en ont apporté la première étude d'ensemble. En France les observations de G. BOUDIN et Coll., F. ROHMER et Coll. ont contribué à en préciser les aspects. J.B. MORLEY et A.C. SCHWIEGER, dans une revue critique, en recensent 23 cas indiscutables auxquelles ils ajoutent 4 nouvelles observations.

- Elle frape plus fréquemment les hommes.
- Elle réalise une polyneuropathie lentement progressive, sensitivo-motrice et symétrique, débutant aux membres inférieurs, aréflexique et atrophique. Des fasciculations sont quelquefois notées, (G.BOUDIN et Coll.).
- La protéinorachie est presque constamment élevée (24 des 27 cas de MORLEY : elle excède 14 fois 2 grammes par litre, elle atteint une fois 10 g/l) ; les éléments sont normaux.
- L'évolution, classiquement, est inexorable et lentement aggravante vers la mort.

Des signes plus particuliers ont été observés : hippocratisme digital (GUPTA et PRABHAKAR, MORLEY) ; une gynécomastie (GUPTA et Coll.). Mais surtout MORLEY et Coll. insistent sur deux caractères très particuliers :

- elle est souvent associée à des formes inhabituelles de myélome : myélome solitaire 10 fois ; myélome sans lésion radiologique 5 fois; myélome condensant (solitaire ou diffus) 13 fois. Cette neuropathie complique ainsi près de 40 % de cette rare forme de myélome dont les auteurs colligent seulement 33 cas dans la littérature.

- MORLEY et Coll. insistent enfin et surtout sur la possibilité de survie très prolongée après traitement radiothérapique (ou, mieux encore, après traitement radio-chirurgical en cas de plasmocytome solitaire). VICTOR et Coll. avaient d'ailleurs fait état de rémissions prolongées par de tels traitements dès leur publication

initiale.

Les lésions neuropathologiques de cette polyneuropathie consistent en une dégénérescence des nerfs périphériques (et, un moindre degré, des racines postérieures et antérieures plus distale que proximale, portant sur les gaines de myéline et les cylindraxes, mais plus sur les premières que sur les seconds ; les ganglions rachidiens sont peu touchés ; il n'y a ni infiltrats ni amylose.

3°) Cependant des lésions dégénératives

des nerfs périphériques au cours du myélome sont peut être banales, sans traduction clinique. Ainsi Mme HESSELVIK, qui étudie 26 biopsies neuro-musculaires de patients atteints de maladie de Kahler dont 3 seulement ont une polyneuropathie (sans détail), trouve 17 fois une dégénérescence des gaines de myéline, de degré variable, accompagnée de lésions cylindraxiles lorsque cette dégénérescence myélinique est très accusée, 9 fois une dégénérescence des plaques motrices et 5 fois une altération des terminaisons nerveuses.

Dans une étude neuropathologique post-mortem de 17 autres patients (avec prélévements histologiques fonction de l'histoire clinique, sans précision, des malades), Mme HESSELVIK trouve également 11 fois une démyélinisation des nerfs périphériques (et 8 fois des signes d'atrophie neurogène).

Ainsi, des altérations des gaines de myéline des nerfs périphériques et, comme on l'a vu, de la substance blanche du cerveau et même des cordons postérieurs de la moëlle sont-elles fréquemment trouvées par cet auteur qui invoque un trouble métabolique dans leur genèse, peut être provoqué par la dysglobulinémie.

4°) Un syndrome du canal carpien

est parfois noté chez ces malades (VIGNON et Coll., SILVERSTEIN, et bien d'autres). R.C. BLODGETT et Coll., parmi leurs 915 patients présentant ce syndrome, trouvent 9 myélomes. L'atteinte est révélatrice de la maladie 8 fois, elle est bilatérale 7 fois, une amylose systémique est notée 3 fois ; 4 malades sont opérés (avec succès) mais on ne met en évidence des dépôts amyloïdes qu'une fois.

Notre obs. 48 est un syndrome bilatéral du canal carpien au cours d'un myélome. L'intervention, bilatérale, soulage définitivement le malade. On n'a pu mettre en évidence aucun dépôt amyloïde.

D - Ponction lombaire

En dehors des cas sporadiques où une étude détaillée du liquide céphalo-rachidien est mentionnée, certains chercheurs ont étudié les anomalies protidiques du liquide céphalo-rachidien dans le myélome sur des séries de malades présentant des signes neurologiques centraux, périphériques ou parfois chez des malades qui ne présentaient aucun signe neurologique.

Les protéines du sang sont étudiées parallèlement à celles du liquide céphalo-rachidien avec des techniques de dosage quantitatif, d'électrophorèse et d'immunoélectrophorèse, parfois couplées à des procédés plus spécialisés (microélectrophorèse sur gel d'agar).

1°) A.H. WEISS et Coll.

étudient 28 myélomes. Leurs conclusions se formulent ainsi :

- il n'y a aucune corrélation entre le taux des protéines sanguines et celui des protides du liquide céphalo-rachidien ;
- l'élévation de la protéinorachie est plus en rapport avec l'existence d'une maladie neurologique qu'avec la présence d'une para-protéine dans le liquide céphalo-rachidien, qui, lorsqu'elle est constatée, ne semble pas devoir élever le taux de protides totaux de ce liquide ;
- en l'absence de lésion du système nerveux, seules passent dans le liquide céphalo-rachidien les para-protéines de faible poids moléculaire (celles dont la constance d'ultracentrifugation est de l'ordre de 7 S).

2°) E. FRANTZEN et Coll.

étudient 21 myélomes. Leurs résultats sont parfois en opposition avec le travail précédant :

- en dehors de la découverte d'un composant M dans le sang et le liquide céphalo-rachidien de presque tous leurs patients, dont la signification leur échappe,
- ils n'observent aucune corrélation entre l'existence de troubles neurologiques et l'augmentation des protides totaux du liquide céphalo-rachidien. Ainsi parmi leurs 6 patients avec une neuropathie périphérique, un seul a une élévation de sa protéinorachie ;
- une altération de la barrière hémo-méningée est présente 12 fois comme en témoigne la présence de protéines de hauts poids moléculaire dans le liquide céphalo-rachidien (α 2 lipoprotéines et α 2 macroglobulines), mais 6 patients seulement ont des altérations neurologiques.

E - Mentionnons pour terminer quelques problèmes particuliers.

1°) Myélome et amylose.

On connait la fréquence de cette association, retrouvée dans 39 % des cas de myélome de J. WARTER et Coll. ; en recueillant diverses données de la littérature, ces auteurs admettent une fréquence moyenne de 15 à 30 % d'amylose dans le myélome.

B.G. FORGET et Coll. pensent que le plasmocyte est le centre des problèmes étiologiques de nombreuses affections, en particulier du myélome, de la maladie de Waldenström et de l'amylose ; il propose un shéma unicisiste pour regrouper ces diverses maladies.

G. DUHAMEL et Coll. ont souvent retrouvé une telle amylose dans la moëlle de leurs patients, mais elle ne semblait pas, cependant, être au contact des plasmocytes.

Quoi qu'il en soit, ce n'est peut être pas du fait du seul hasard que le syndrome du canal carpien ait été rapporté fréquemment dans la neuropathie paramyloïde familiale (A.S. SCHLESINGER et Coll.) et dans le myélome, bien que, on l'a vu, la preuve de l'amylose dans ce cas soit loin d'être toujours fournie.

En dehors de ce syndrome, l'amylose, dans le myélome, ne détermine presque jamais de complications neurologiques. Cependant des masses amyloïdes peuvent comprimer exceptionnellement le cerveau (MEDOC et Coll.), la moëlle (WILLIAMS en cite une observation dans la littérature). Mme HESSELVIK a rapporté récemment la découverte de dépôts amyloïdes dans les petites artères et les espaces péri-vasculaires de fragments de racines, de nerfs périphériques et de muscles chez 2 patients.

2°) Myélome et cryoglobulinémie.

Si cette association est souvent signalée, J. LOGOTHETIS et Coll. , étudiant 125 cryoglobulinémies de la littérature et 12 cas personnels, ne trouvent aucun exemple de névrite cryoglobulinémique, dans cette maladie.

Par contre certaines observations (R.J. MARSHALL et R.G.S. MALONE, E. SMITH et Coll.) permettent d'attribuer à la cryoglobulinémie des manifestations neurologiques centrales au cours du myélome. Il s'agit d'accidents tout à fait comparables à ceux que l'on reverra dans la maladie de Waldenström.

3°) Myélome et atteinte musculaire.

- L.F. BUERGER et P.N. MONTELEONE ont trouvé, chez un de leurs 7 malades, une infiltration plasmocytaire musculaire (droit supérieur de l'orbite, sternothyroïdien, deltoïde, intercostal, diaphragme, grand droit de l'abdomen, gastrocnémien).

- P. BECK a rapporté l'observation d'une dermatomyosite révélatrice d'une maladie de Kahler.

II - Les complications neurologiques de la maladie de Waldenström.

Elles sont fréquentes :

- J.W. IMHOF et Coll. les trouvent dans 13 % des 107 cas qu'ils recueillent dans la littérature.

- J. LOGOTHETIS, à propos de 182 cas de la littérature trouvent 25 % de complications neurologiques.

A - Les manifestations nerveuses centrales.

Ce sont les plus fréquentes (la moitié des cas de LOGOTHETIS et Coll.). On les trouve souvent mentionnées dans la littérature sous l'appelation de syndrome de Bing et Neel, car ces auteurs les ont décrites en premier chez deux malades reconnus rétrospectivement comme atteints de maladie de Waldenström. Cependant, l'association de troubles neurologiques centraux et d'hyperglobulinémie constitue en soi un cadre nosologique bien flou, puisque, J. MATZKE et Coll. , réunissant des dossiers sur ces seuls critères, trouvent certes des maladies de Waldentröm mais encore des maladies de Kahler voire des scléroses en plaque, une ataxie héréditaire, etc...

1°) Anatomie pathologique, physiopathologie .

Si les complications neurologiques peuvent être en rapport avec diverses lésions anatomo-pathologiques trouvées à l'autopsie de ces malades, elles peuvent être directement liées à la macroglobulinémie en raison des graves désordres circulatoires que cette dernière engendre.

a) Les principales lésions neuropathologiques.

- L'infiltration lymphoplasmocytaire, constatée déjà par J. BING et A.V. NEEL, est la lésion la plus constante, retrouvée dans les dix protocoles anatomiques recueillis dans la littérature par LOGOTHETIS. Elle est à prédominance périvasculaire

mais peut s'enfoncer dans le parenchyme. On peut les observer dans toutes les parties du système nerveux : LOGOTHETIS les a observé dans le pont ; dans l'observation de M. TOMMASI et Coll. , de tels infiltrats sont présents dans la protubérance, le tronc cérébral, les leptoméninges. Un malade de A. BASCH a une infiltration lymphoplasmocytaire radiculo-médullaire mais aussi bulbaire, protubérantielle et pédonculaire.

Ces infiltrats réalisent parfois une lésion durale localisée(SOLOMON, BASCH). Plus rarement ils confluent en une masse intra-cérébrale lymphomateuse (un des malades de SOLOMON) ou lympho-réticulaire (EDGAR et DUTCHER) posant alors un problème nosologique.

- La découverte de substance PAS + est parfois notée. On pense qu'elle représente la macroglobuline elle-même riche en hydrates de carbone (A. SOLOMON). Elle peut être découverte à l'intérieur même des infiltrats, dans le noyau et le cytoplasme, ou dans la paroi des vaisseaux cérébraux et dans les espaces de Wirchow-Robin ; une nécrose des tissus adjacents est alors parfois observée (LOGOTHETIS et Coll.). Il est cependant exceptionnel que ce matériel enlise véritablement tous les capillaires du cerveau et des méninges comme dans l'observation de J.J. VIALA et Coll., où "les coupes présentent des stries de vibration du rasoir analogues à celles réalisées par la colloïde thyroïdienne.".

- des hémorragies sont parfois la raison de complications neurologiques brutales, souvent terminales : hémorragies pétéchiales, hémorragies intra-cérébrales foudroyantes (dans l'hypothalamus et le cervelet chez 2 patients de LOGOTHETIS et Coll.). Dans une observation de MARIN et Coll. : hémorragies d'un pédoncule cérébelleux. Des hémorragies méningées sont parfois notées : SOLOMON, LOGOTHETIS et Coll. ; hémorragie méningée terminale probable dans l'observation de VIGNALOU et Coll.

On sait d'ailleurs la fréquence des hémorragies chez ces patients, parfois uniquement causées par la macroglobulihémie et représentant alors une indication de la plasmaphérèse (SOLOMON et FAHEY, MOULINIER et Coll.).

- Des ramollissements enfin sont parfois constatés:
  - ramollissement de la moëlle lombo-sacrée du malade de LOGOTHETIS et Coll. ;
  - petits infarctus cérébraux dans une observation de SOLOMON.

- Parfois aucune lésion n'est retrouvée (2 des 9 autopsies de SOLOMON).

b) Les perturbations hémodynamiques liées à la macroglobulinémie.

Elles constituent l'apport le plus important de ces dernières années et sont riches d'applications thérapeutiques. A. SOLOMON les a spécialement étudiées dans l'optique de la genèse de certains troubles neurologiques. Ces malades ont en effet dans certains cas une viscosité sanguine accrue, mesurable, liée, entre autre, au taux de macroglobulinémie. Une augmentation des volumes circulants y est associée (MOULINIER et Coll., BASCH), peut-être elle-même en rapport avec des troubles des échanges gazeux alvéolo-capillaires et de l'hypoxie qui en résulte (SOLOMON , MOULINIER et Coll.) , cette pléthore vasculaire ne faisant, comme en d'autres domaines de la pathologie, qu'aggraver les troubles circulatoires et l'hypoxie.

ROSENBLUM et Coll. ont d'autre part bien montré, dans la macroglobulinémie expérimentale de la souris, que cette hyperviscosité est en elle-même responsable de réponses vasomotrices cérébrales très anormales : la durée de la vasoconstriction cérébrale après administration de chlorure de Baryum est infiniment plus durable chez ces animaux que dans un lot témoin. Les auteurs pensent qu'il en est de même en pathologie humaine et que, chez ces patients, les réponses cérébro-vasculaires aux différents stimulis (teneur en CO_2, pression intra-vasculaire, etc...) sont très anormales.

La correction parfois spectaculaire de certains troubles neurologiques par la plasmaphérèse a confirmé la réalité de ces données physiopathologiques.

2°) Etude clinique.

On peut distinguer trois tableaux principaux, parfois associés chez un même malade.

a) une encéphalopathie diffuse comprend des signes neurologiques multifocaux souvent intriqués de manifestations psychiatriques. Elle se constitue à bas bruit ou plus rapidement.

- Les céphalées, un syndrome vestibulaire parfois intense avec vertiges, nystagmus horizontal et vertical, des bourdonnements d'oreille, des signes pyramidaux sont les anomalies les plus fréquemment rencontrées (SOLOMON, LOGOTHETIS), associées à des manifestations sensorielles (troubles visuels, surdité) que nous reverrons.

- Il s'agit plus rarement d'hémiparésies, aphasie, ataxie et syndromes cérébelleux (COHEN, MONTERVERDE), syndrome extra-pyramidal (MONTEVERDE), myélopathie(LOGOTHETIS, MONTEVERDE). Certaines de ces manifestations sont peut-être plus en rapport avec le grand âge des sujets qu'avec l'hémopathie (MONTEVERDE). Des crises comitiales (VIALA et Coll., SOLOMON et FAHEY) peuvent survenir.

- Des manifestations psychiatriques sont parfois associées : état confusionnel, démence progressive, troubles de la personnalité (LOGOTHETIS et Coll.).

- Dans les cas sévères, une perte de conscience et un coma peuvent s'observer : WUHRMANN, VIALA et Coll. , TOMMASI et Coll.

- Dans certaines observations (SOLOMON, EDGAR et DUTCHER) la séméiologie est en rapport avec le développement d'une masse tumorale intra-crânienne.

Le pronostic de cette encéphalopathie, très sombre pour LOGETHETIS et Coll., a été complètement modifié par la plasmaphèrése.

b) Une séméiologie plus focalisée et plus brutalement constituée est parfois observée : hémiplégie brutale comme dans le cas 1 de P. MICHON et Coll. ; ictus apoplectique par hémorragie intra-cérébrale foudroyante.

c) Une hémorragie méningée , on l'a vu, peut se développer.

B - Les manifestations nerveuses périphériques et l'atteinte des paires crâniennes.

1°) Anatomie pathologique. Physiopathologie.

a) Des infiltrats lympho-plasmocytaires des nerfs périphériques, associés à des lésions variables de dégénérescence myélinique et cylindraxile, sont parfois observés. : BING et NEEL les ont notés dans les racines de la queue de cheval ; dans l'observation de R. SARIC et Coll. il existe une prolifération importante de ces infiltrats dans l'endonèvre, associée à une altération des éléments myélino-axonaux. Ils sont présents dans trois des huit biopsies nerveuses de D.A. MONTEVERDE et Coll. Dans une observation de A. BASCH, des infiltrats radiculaires s'accompagnent de signes de"radiculite chronique." et d'une atrophie de quelques ramuscules des racines rachidiennes et de certains nerfs crâniens.

L'examen ultra-structural de ces lésions, dont CL. VITAL et Coll. ont rapporté la première étude, ne semble pas montrer d'altérations spécifiques.

Des infiltrats lymphocitaires, lymphoréticulaires sont parfois observés dans les muscles (R. GARCIN et Coll. , D.A. MONTEVERDE et Coll).

b) Du matériel PAS +

est pafois observé dans certains prélèvements : dans 2 des 8 malades de D.A. MONTEVERDE et Coll. ; dans l'observation de J.D. DARNLEY, ce dépôt s'associe à une dégénérescence des gaines de myéline.

c) Parfois aucune lésion n'est retrouvée

(J.E. GOTHAM et Coll.). On est conduit à évoquer d'autres mécanismes :

- troubles du métabolique glucidique (L.J. ENDTZ) avec amélioration de la neuropathie par les vitamines du groupe B.

- Ischémie des vasa-nervorum du fait de la viscosité et des perturbations circulatoires (J. LOGOTHETIS) ;

- H.A. PETERS et D.V. CLATANOFF évoquent un trouble de la circulation spinale antérieure chez leurs malades (cf. infra).

d) Les problèmes très particuliers de l'amylose, des cryoglobulinémies seront évoqués à part.

2°) Etude clinique

a) Les neuropathies périphériques réalisent plusieurs aspects. J. LOGOTHETIS en mentionne 6 fois (sur 46 complications neurologiques recueillies dans 182 cas de la littérature). B.D. Mc CALLISTER, dans 196 observations recueillies depuis 1959, a observé 7 neuropathies périphériques, et il en rapporte 2 sur 31 cas personnels. A. SOLOMON trouve 5 neuropathies périphériques parmi ses 27 observations.

Elles ont été particulièrement étudiées en France dans les travaux de R. GARCIN et Coll. , P. MICHON et Coll.

La polyneuropathie sensitivo-motrice, grossièrement symétrique, à prédominance distale, est l'atteinte périphérique la plus commune.

- Constituée d'emblée sur ce mode, ou après une phase d'atteinte multi-névritique plus ou moins longue (R. GARCIN et Coll. 1958),

- Elle réalise une atteinte sensitivo-motrice avec amyotrophie, aréflexie, hypoesthésie en"gants"et en"chaussettes"; même dans les cas évolués, l'atteinte distale est toujours plus marquée. L'atteinte des sensibilités parfois très marquée(J.D. DARNLEY), peut être au premier plan du tableau clinique, en imposant pour une neuropathie para-néoplasique (R. GARCIN et Coll. 1960). Des crampes, des douleurs à la pression des masses musculaires sont souvent notées. Dans l'observation de J. VIGNALOU et Coll. il existe en outre un oedème des doigts et de la face. Il faut surtout insister

sur la fréquence et l'intensité des fasciculations retrouvées par de nombreux auteurs : R. GARCIN et Coll. 1960, D.A. MONTEVERDE et Coll. (présente dans 5 de ses 8 patients), A. BASCH, R. SARIC.

- Elle est souvent révélatrice de l'affection.
- Elle évolue sur un mode chronique, avec parfois des épisodes d'amélioration (R. GARCIN et Coll. 1958) bien que la plupart des auteurs soulignent l'évolution lentement aggravante. Le début des troubles est parfois très ancien 9 ans (R. GARCIN et Coll. 1958), 12 ans (R. SARIC et Coll. , A. SOLOMON).

β des tableaux de mononévrites, multinévrites, sont moins souvent rencontrés.

- ils peuvent constituer les manifestations initiales des neuropathies précédemment vues. Dans une observation de A. BASCH et Coll., le malade se plaint depuis 7 ans de douleurs et de fourmillements de la jambe gauche, qui est amyotrophique ; dans la dernière période de l'évolution, il se constitue une tétraplégie flasque prédominant aux membres inférieurs avec rétraction des fléchisseurs, abolition des réflexes achiléens, amyotrophie, anesthésie distale en gants et en chaussettes. Les constatations anatomo-pathologiques ont été mentionnées plus haut.
- certaines observations concernent :
  * des névrites isolées (cas n° 2 de P. MICHON et Coll. , 2 des malades de D.A. MONTEVERDE) ,
  * des multinévrites un des malades de A.BASCH fait successivement une atteinte cub.tale droite, une atteinte du sciatique poplité externe gauche.

γ de très rares observations sont plus inhabituelles dans leur expression :

- H.A. PETERS et D.V. CLATANOFF rapportent l'observation d'un homme de 63 ans qui a depuis 5 ans un déficit musculaire progressif global, avec amyotrophie en particulier Aran-Duchenne, diminution des réflexes, aucun trouble sensitif, fasciculations généralisées et de la langue ; l'atteinte neurogène est confirmée par l'électromyogramme et la biopsie musculaire. Le Chloranbucil entraîne une amélioration spectaculaire maintenue jusqu'à la mort 5 ans après. La vérification ne trouve aucun infiltrat, aucune lésion des nerfs périphériques ni du système nerveux central hormis une certaine raréfaction des cellules des cornes antérieures. Les auteurs évoquent, à l'origine de cette amyotrophie spinale progressive, une altération de la circulation spinale antérieure.
- A. SOLOMON rapporte une observation réalisant d'assez près un tableau de sclérose latérale amyotrophique : déficit musculaire progressif depuis 12 ans, amyotrophie des extrêmités, signes neurogènes périphériques à l'électromyogramme, des réflexes vifs du côté droit, Babinski et Hoffman bilatéraux, aucun trouble sensitif.

b) L'atteinte périphérique simule parfois un syndrome de Guillain-Barré.

Il en est ainsi des 2 malades de BING et NEEL où la vérification trouve des infiltrats des racines et de la queue de cheval.

M.L. GAYRAL et P. PINEL ont brièvement rapporté l'observation d'un patient ayant fait une polyradiculonévrite grave deux ans avant l'éclosion d'une maladie de Waldenström, avec reprise légère des signes neurologiques au début de la maladie.

c) L'atteinte des nerfs crâniens.

- Les troubles de la vue (amblyopie, voire amaurose brutale) sont fréquents et en rapport avec des lésions papillo-rétiniennes (cf. infra) liées à l'hyperviscosité.

- Une surdité progressive est souvent notée (A. BASCH, A. SOLOMON, J. LOGOTHETIS). Elle peut être accompagnée de bourdonnements d'oreille et de manifestations labyrintiques. L'audiogramme montre fréquemment une surdité infra-clinique portant surtout sur les sons aigus (A. SOLOMON).

- En dehors de ces 2 cas, pour lesquels les perturbations circulatoires semblent prépondérentes, l'atteinte des autres paires crâniennes est beaucoup plus rare :

* strabisme régressif dans une observation de A. BASCH
* paralysie faciale (A. BASCH, J. LOGOTHETIS)
* V sensitif (J. LOGOTHETIS et J.E. GOTHAM).

- notre obs. 50 est très rare :
des céphalées, des troubles de la déglutition amènent la consultation en neurologie. L'examen objective une paralysie multiple des paires crâniennes (V, VI, VIII, IX, X et XI int. des 2 côtés, XII droit avec hémiatrophie et fibrilations). Le reste de l'examen neurologique est normal. La ponction lombaire montre 45 éléments de type lymphocytoïde (Dr. MARSAN) et 0,56 g/l de protéinorachie au Sicard, 18 % de gammaglobuline. L'audiogramme (Mme VERDY) montre que la surdité est de type mixte, la composante de transmission étant expliquée par les antécédants d'otites suppurées et une certaine oto-spongiose. L'électromyogramme objective une atteinte neurogène diffuse infra-clinique . L'électromyogramme du larynx montre un tracé neurogène dans le bord droit de la langue, le voile du palais et les crico-thyroïdiens. Parallèlement à ces examens, les données hématologiques permettent de poser le diagnostic de maladie de Waldenström.

Nous n'avons pas trouvé d'observations semblable dans la littérature.

C - Quelques tableaux particuliers.

1°) Une hypotension orthostatique

a été observée par A. SALOMON et J.L. FAHEY, A. SOLOMON. Elle est généralement en rapport avec l élévation de la viscosité sanguine et cède après plasmaphérèse. Cependant un des malades de A.SOLOMON a une viscosité normale ; il présente une neuropathie périphérique sévère, mais il n'existe pas d'autre signe d'atteinte du système nerveux autonome.

2°) L'amylose

est classiquement rare dans la maladie de Waldenström, en opposition avec sa fréquence dans la maladie de Kahler. Cependant cette notion doit être révisée :

- les publications concernant cette association deviennent plus nombreuses : en recoupant les cas rencontrés par A. BASCH, B.G. FORGET et Coll. , R.J. COHEN et Coll. , on en dénombre une vingtaine dans la littérature ;

- G. DUHAMEL et Coll. , dans leur travail sur la recherche de l'amylose par fluorescence sur biopsie de moëlle, trouvent même une proportion d'amylose plus grande dans cette maladie que dans la maladie de Kahler;

- certains auteurs (B.G. FORGET et Coll.) ont d'ailleurs proposé de réunir toutes ces maladies dans le cadre unique d'une pathologie du plasmocyte.

Quoiqu'il en soit, les neuropathies de la maladie de Waldenström où l'amylose semble directement responsable sont exceptionnelles. Nous n'avons trouvé dans la littérature que les observations françaises de J. NICK et Coll. , J. LE BOURHIS et Coll. D'autres observations (B.G. FORGET et Coll. , A. BASCH) concernent bien des maladies de Waldenström avec neuropathie périphérique et amylose, mais l'absence d'étude histologique des nerfs périphériques ne permet pas de les relier l'une à l'autre.

3°) Une cryoglobulinémie

est parfois associée à la maladie de Waldenström. Cependant l'association à cette maladie d'une névrite cryoglobulinémique n'a été rapportée que par A.D. DAYAN et P.D. LEWIS. L'atteinte multinévritique, l'évolution parallèle de la neuropathie et des ulcères cutanés (J. LOGOTHETIS et Coll. . soulignent que le lien temporo-spacial étroit entre ces deux manifestations est le meilleur critère clinique pour rapporter la neuropathie à la cryoglobulinémie , la relation au froid pouvant faire défaut

à partir d'une concentration sanguine suffisante de cryoglobuline, ou dans certaines conditions de pH tissulaire) sont bien en faveur du lien direct entre la neuropathie et le trouble protidique. Les lésions purement démyélinisantes que les auteurs constatent à la biopsie nerveuse ont été rapportées dans d'autres névrites cryoglobulinémiques (F. SIGUIER et Coll).

D - Examens complémentaires

1°) Le fond d'oeil

présente des anomalies caractéristiques :"le fundus paraprotéinaemicus " décrit par G. BERNEAUD-KOTZ et K. JAHNKE en 1954.

Il peut être pratiqué de façon systématique ou en raison de brouillard visuel , de baisse progressive de l'acuité visuelle, ou pour une amaurose menaçante. L'examen montre une distension veineuse (en chapelet de saucisses), parfois un oedème papillaire, des hémorragies et des exsudats. L'aspect, dans les cas sévères, ressemble à celui de la thrombose de la veine centrale de la rétine. L'examen à la lampe à fente montre un signe caractéristique : le courant granuleux veineux conjonctival.

Ces lésions réticulopathiques sont fréquentes (19 des 27 malades de A. SOLOMON). Elles sont liées à la viscosité sanguine accrue de ces patients et réagisent admirablement à la plasmaphérèse. A. SOLOMON a insisté sur le seuil, variable d'un malade à l'autre, auquel elles apparaissent, et qui fait qu'il n'y a pas de parallélisme entre ces lésions et l'importance de la viscosité.

Elles accompagnent le plus souvent des troubles neurologiques centraux, mais parfois une neuropathie périphérique (R. GARCIN et Coll. 1958). On ne saurait trop insister sur l'intérêt de cet examen qui peut ainsi éclairer l'étiologie d'une neuropathie périphérique inexpliquée.

2°) La ponction lombaire

a) La protéinorachie est l'anomalie la plus constante (dans 8 des 10 liquides céphalo-rachidiens de D.A. MONTEVERDE et Coll. , où elle est comprise entre 0,44 et 2 g/l). Une élévation des gamma-globulines est souvent notée (R. GARCIN et Coll. 1958 et J.E. GOTHAM et Coll., notre obs. 50). L'immunoélectrophorèse, lorsqu'elle est pratiquée, peut montrer :

- une gammaglobuline anormale, même en l'absence de toute autre anomalie de la ponction lombaire comme dans les 10 examens de A. SOLOMON ;
- une IgM globuline (R. SARIC et Coll. J.J. VIALA et Coll.). Dans cette dernière observation , la protéine anormale est retrouvée dans les urines, le liquide céphalorachidien, les

liquides occulaires prélevés post-mortem, et avait les mêmes caractères que celle du sang.

J.E. GOTHAM et Coll. ont également décelé une augmentation d'albumine et de la transférine dans le liquide céphalo-rachidien de leur patient .

D.A. MONTEVERDE et Coll. ont souligné l'absence de parallélisme entre le taux de protéinorachie et celui de la protidémie.

b) Une pléïocytose a été mentionnée deux fois par J. LOGOTHETIS . Dans 2 observations de D.A. MONTEVERDE et Coll. il existe une pléiocytose discrète (10 et 11 éléments). Notre obs. 50 comportait 45 éléments lymphocytoïdes.

c) La floculation du Benjoin colloïdal dans les premiers tubes , sur laquelle R. GARCIN et J. LEWIN ont insisté, est très fréquemment trouvée (D.A. MONTEVERDE : dans 8 PL sur 10 , R. SARIC et Coll., J.D. DARNLEY).

3°) Autres examens

- L'électroencéphalogramme pratiqué au cours des manifestations encéphaliques montre une dysrythmie diffuse pouvant se majorer en des signes de souffrance cérébrale. Une corrélation étroite entre les anomalies de l'électroencéphalogramme et la viscosité sanguine est parfois observée (A. SOLOMON).

- Une artériographie carotidienne peut parfois être indiquée ; il est alors nécessaire de la faire après plasmaphérèse (A. SOLOMON).

E - Traitement

1°) La plasmaphérèse

a) est surtout indiquée (A. SOLOMON et J.L. FAHEY, A. SOLOMON) devant les manifestations suivantes : rétinopathie, hypotension posturale, céphalée, vertige, nystagmus, mais aussi dans certains syndromes céphaliques plus brutaux. Dans quelques unes de ces manifestations l'indication peut se poser de façon urgente (cécité menaçante). Le rythme des plasmaphérèses ultérieures est fonction de chaque cas, le seuil au-dessus duquel les manifestations se produisent étant, comme y insistent tous les auteurs, variable d'un malade à l'autre.

b) D'autres manifestations neurologiques ne s'accompagnent pas, ou s'accompagnent peu, d'augmentation de la viscosité : surdité, signes pyramidaux, neuropathies périphériques. La plasmaphérèse y est inéfficace. Cependant :

- la surdité est parfois stabilisée voire améliorée par ce traitement (A. SOLOMON et J.L. FAHEY);

- A. SOLOMON rapporte une amélioration subjective mais non objective obtenue par une plasmaphérèse chez le patient dont la neuropathie évoquait une sclérose latérale amyotrophique ;

- J. MOULINIER et Coll. rapportent l'histoire d'un malade dont les paresthésies, soulagées par la plasmaphérèse, réapparaissent régulièrement 30 à 40 jours plus tard.

2°) La chimiothérapie

est susceptible d'amélioration spectaculaire.

Le malade de H.A. PETERS (amyotrophie spinale progressive) a été considérablement amélioré par le Chloranbucil de long cours.

- Le malade de R. SARIC et Coll. (neuropathie périphérique lentement aggravante depuis 12 ans) fut transformé après 21 mois de Melphalan (et une dose totale de 2145 mg.).

-:-:-:-:-:-:-:-:-

C H A P I T R E VI

LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA VINCRISTINE

A - Généralités

La Vincristine est un alcaloïde de la pervenche dont les effets antimitotiques furent découverts à l'occasion de l'étude de ses propriétés hypoglycémiques antérieurement connues (H.E. FINKEL).

- Elle est métabolisée presque uniquement par le foie (L.S. GOODMAN et A. GILMAN) ; la Vincristine marquée y est retrouvée dans les minutes suivant l'injection intra-veineuse ; elle est excrétée par la bile et moins de 5 % sont retrouvés dans les urines.

- Son mécanisme d'action est demeuré longtemps incertain : l'arrêt en métaphase de la division cellulaire (identique à l'effet de la Colchicine) semblait insuffisant pour expliquer son effet sur des tumeurs qui se multiplient peu et sur le tissu nerveux qui ne se multiplie pas (H.E. FINKEL).

Il semble de plus en plus prouvé qu'une de ses actions essentielles, expliquant ses effets neurotoxiques et antitumoraux, est d'inhiber la synthèse des acides ribonucléiques (B.M. AGUSTIN et W.A. CREASEY ; E.K. WAGNER et B. ROIZMAN). La variété d'acides ribonucléiques sur laquelle cette inhibition est la plus importante est cependant l'objet de controverses.

VINCRISTINE (SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE)

TABLEAU 14

Observation	Diagnostic	SYMPTOMATOLOGIE	Atteinte neurogène periph. à l'EMG	Délai écoulé entre début des troubles et EMG	Ralent. vitesse conduction	Bloc neuro-musculaire	Biopsie nerveuse	Autres signes d'intolérance	Dernière cure (D.C.)	Dose de la DC (mg/m2)	Avant dernière cure	Dose totale (mg/m2)	Atteinte hépatique
3	LAL	"Polynévrite des MI avec steppage. Aréflexie MI, aucun trouble sensitif	+	5 mois (m)					21j	5,6	7m	19	
5	LAL	Abolition des achiléens						(Comitialité	5m	3,8		13,8	
		Examen normal	-			+			6m	3		16,8	
6	LAL	Aucun trouble sensitif - Aréflexie achiléenne							30j	2		2	
		- Id + abolition rotulien droit							15j	2	45j	4	
		- Aréflexie MI, déficit bilatéral des releveurs des pieds et orteils							30j	3	60j	7	
		- Id mais aréflexie aux 4 membres						(Comitialité	45j	2	75j	9	
		- Id	+	4 mois		+			30j	3		12	
8	LAL	"Aréflexie tendineuse"						Sd pseudo occlusif. Comitialité	11j	6	3m	33	
11	LAL	- Engourdissement des MI, aréflexie globale (sauf bicipitaux)							22j	3		3	
		- Déficit des loges antéro-externes des MI, petite hypoesthésie distale							4j	4	35j	7	

VOIR PAGE SUIVANTE

		- Idem + déficit racines des MI, déficit distal discret MS, aréflexie globale, gros troubles sensitifs profonds	-	25j	-	-		Comitialité	16j	4	47j	7	
		- Aggravation des déficits, XI gauche							26j	4		7	
12	LAL	Rotuliens faibles, achiléens abolis	+	VCR dep. 6 mois	-	+		SNC	29j	3	2m	13	
13	LA histio-réticulo-monocytaire aucun trouble sensitif	- Aréflexie achiléenne; déficit moteur distal des 2 MI						Comitialité	7j	1	10j	4	+
		- Idem avec aréflexie des 4 membres	- +	20j 2ans 1/2	-	-			20j	1	23j	4	+
		Douleurs fulgurantes des MI										23	
14	LAL	Diminution de la force des MI prédominant aux racines, amyotrophie quadricipitale, aréflexie globale, paresthésies des 4 extrémités et de la cavité buccale sans trouble sensitif objectif	-	21j	-		+	Douleur abdominales Alopécie	10j	9		9	
15	LAL	- Déficit des 4 membres, surtout aux extrémités Amyotrophie, aréflexie						Douleurs abdominales	6j	13	2m	30	
		- Idem mais déficit plus accentué, gagant SCM et trapèzes. Atteinte des 5e, 6e et 7e paires crâniennes	+	2 mois	+			Coma post-crise	52j	13	112j	30	
16	LAL	"Déficit des racines" des MI						Alopécie Troubles digest.	4j	14	6m	29	
38	Hodkin	- Diminution de la force musculaire des MI. Steppage. Aréflexie généralisée. Amyotrophie						Atteinte SNC. Occlusion	7j	?			+

VOIR PAGE SUIVANTE

43	RS	Aréflexie Membres inférieurs							18j	1,3			+
		Déficit moteur des MI puis des MS, aréflexie pas de troubles sensitifs. Aphonie						Alopécie				4	
44	LBS	Aréflexie membres inférieurs							60j			8	
45	RS	Paresthésies plantes des pieds. Abolition réflexes achiléens							20j	13		24	

Diagnostic	SYMPTOMATOLOGIE	Blastose sanguine	Blastose méningée	Albuminorachie isolée	Altération E.E.G.	Foyer X	Altération F O	Signes associés	Dernière cure	Dose de la dernière cure mg/m2	Avant dernière cure	Dose totale (mg/m2)	Atteinte hépatique
L A L	Crise comitiale généralisée.....	-	+		+		+		7 j.	3	5 mois 1/2	13	-
	Crise comitiale généralisée.....	-	+		+				J. même	1	5 mois	23	-
L A L	Crise temporale...	-	+		+				45 j.	2	2 mois 1/2	9	-
	Crise crurale droite.Hémiplégie droite post critique avec gros troubles sensitifs profonds	-	+		+	-	+		9 j.	3	7 semaines	12	-
L A L	Crise B.J droite Hémiplégie droite et état confusionnel post-critiques	-	-	+	+			Gros syndrome infectieux	7 j.	6	3 mois	33	-
	Crise B.J droite Etat confusionnel post-critique	-	-	-	+	-	-		75 j.	id.		id	-
L A L	Crise comitiale généralisée.....	+	-	+			+		9 j.	4	39 j.	7	-
L A L	Léthargie, mutisme catatonie, myoclonies, tétanie.....	-	-	-	-		-		47 j.	3	30 j.	10	-
	"Coma"	-	-	+	-		-		22 j.	3	12 sem	13	-
A histio réiculo-onocyaire	Crise faciale dte incontinence nocturne "post critique" de 10 jours	+	-	+	+ -		+	Etat gravissisme	j. même	1	11 j.	3	+
L A L	Coma "post critique	-	+		-	-	-	hyperthermie	40 j.	13	3 mois 1/2	30	
odgkin	Coma.Bouffées délirantes.Babinski bilatéral.Troubles sphinctériens. Perturbation durable des fonctions intellectuelles			+				Etat gravissime	24 - 48 H	?			+

B - Etude des observations (tableaux 14 et 15)

1°) Analyse.

(comportant en particulier des précisions qui ne figurent pas toutes dans la présentation générale des dossiers)

- Observation 3 : leucose aiguë lymphoblastique chez une petite fille de 3 ans ½ (décembre 1964). Cures de Vincristine tous les 6 mois (décembre 1964, juillet 1965, janvier 1966, 2, 9 et 18 juillet 1966). Dose respective de chaque cure : 3, 5, 6, 5,6 mg/m2.
21 jours après la dernière cure on constate une "polynévrite" des membres inférieurs avec steppage, aréflexie des membres inférieurs, aucun trouble sensitif. Un mois plus tard, l'impotence des membres inférieurs est totale. L'amélioration se fait ensuite progressivement : réapparition des réflexes 5 mois plus tard (à cette date, processus neurogène périphérique des membres inférieurs à l'électromyogramme) ; la marche est normale 15 mois après le début.

- Observation 5 : leucose aiguë lymphoblastique chez une jeune fille de 11 ans ½ (janvier 1965). Cures de Vincristine tous les 6 mois :

  * janvier 1965 : 5 mg./m2
  * août 1965 : 5 mg./m2
  * 29 janvier, 5 et 18 février 1966 : 1 + 2 + 0,8 = 3,8 mg/m
  * août 1966 : 3 mg./m2
  * 26 janvier - 8 février 1967 : 5 mg/m2
  * juillet 1967 : 1 mg /m2

a) accidents neurologiques centraux :
le 12 février 1966, 7 jours après la dernière injection de la 3e. cure (3 mg/m2) : crise comitiale généralisée avec hyperthermie fugace à 39,°2 ; était en rémission sanguine mais en poussée de blastose méningée (la seconde). 12 jours avant (et 3 jours après 1 mg/m2) un électroencéphalogramme montrait déjà des séquences intriquées de pointes, sur les régions occipitales droites au repos, s'accentuant sous hyperpnée. 3 jours après la crise, un nouvel E.E.G. est identique. L'enfant reçoit phénobarbital et diazépam lors des nouvelles administrations de Vincristine. Un an après cet épisode (et 6 mois après la 4e. cure), un E.E.G. montre la persistance de nombreuses bouffées généralisées paroxystiques sous hyperpnée. Une gammagraphie est normale, la ponction lombaire également. Un E.E.G. pratiqué 4 mois plus tard, lors de la 5e. blastose méningée , est normal. Le 17 juillet 1967, en rémission sanguine mais en poussée de leucoblastose méningée (la 6e.), nouvelle crise comitiale généralisée le jour même de l'administration de 1 mg/m2 de Vincristine. Réapparition d'anomalies irritatives occipitales droites à l'E.E.G. pratiqué 10 jours plus tard.

b) complications neurogènes périphériques :

* clinique : constatation d'une abolition des réflexes achiléens (3,8 mg/m2 5 mois avant) que l'on voit réapparaître 6 mois plus tard (malgré 3 mg/m2 supplémentaires) ;
* éléctrophysiologie (20 janvier 1967) :
  - potentiels polyphasiques et de grande amplitude à l'électromyogramme du jambier antérieur gauche ;
  - bloc neuromusculaire de type myasthénique (Pr. H.P. CATHALA) : la tétanisation du nerf sciatique au creux poplité montre un allongement rapide et important des latences de la réponse musculaire et un effondrement de l'amplitude pendant la tétanisation puis une forte potentiation après l'arrêt de la tétanisation. La dernière injection de Vincristine était de 3 mg/m2 6 mois auparavant ; dose totale : 16,8 mg/m2.

- Observation 6 : leucose aiguë lymphoblastique chez un garçon de 16 ans. 5 cures de Vincristine assez rapprochées:
  * 27 août 1966 : 2 mg/m2
  * 28 septembre 1966 : 2 mg/m2
  * 17 et 24 octobre 1966 : 1 + 2 = 3 mg/m2
  * 22 et 29 novembre 1966 : 1 + 1 = 2 mg/m2
  * 14 et 21 janvier 1967 : 1 + 2 = 3 mg/m2

a) apparition d'une neuropathie périphérique extensive marquée par les signes suivants (constatés à l'examen pratiqué avant la cure suivante) : aréflexie achiléenne (cure 2) ; associée à une abolition du réflexe achiléen droit (cure 3) ; aréflexie des membres inférieurs, déficit bilatéral des releveurs des pieds et des orteils (cure 4) ; Idem plus aréflexie des 4 membres (cure 5). Aucun trouble sensitif jusqu'alors. L'électromyogramme (février 1967) montre un processus neurogène périphérique diffus sans signe d'évolutivité.

Il existe, à la même époque, des signes électriques de bloc neuromusculaire (Dr.BEAUSSART) : la tétanisation du nerf cubital au poignet à 30 c/s montre une courbe d'allongement des latences élevée, mais un peu inférieure à la courbe myasthénique, et un effondrement de l'amplitude de la réponse musculaire de 90 % environ.

En février 1967, quelques paresthésies des doigts; en avril on constate un steppage des 2 membres inférieurs, une amyotrophie ; l'aréflexie généralisée persiste.

b) Des accidents neurologiques centraux s'intriquent à la séméiologie précédante à partir de janvier 1967.

- Ce sont tout d'abord, vers la mi-janvier, des hallucinations auditives et visuelles, une impression d'étrangeté, de déjà vu, avec à l'E.E.G. (11 janvier 1967) quelques signes de souffrance diffuse sous hyperpnée associés parfois à des éléments paroxystiques dégradés.
- Le 18 janvier, 4 jours après la première injection de la 5e. cure (1 mg/m2), l'E.E.G. est très aggravé avec, sur un fond de souffrance cérébrale diffuse, de nombreux éléments paroxistiques généralisés.
- Le 30 janvier, 9 jours après la fin de la 5e. cure (et 3 mg/m2) le malade fait une crise crurale droite au décours de laquelle s'installe une hémiplégie droite sans Babinski, globale (atteignant la face), non proportionnelle (atteignant la racine des membres supérieurs, prédominant aux extrêmités des membres inférieurs), avec une grande hypotonie ; l'aréflexie antérieurement

connue persiste ; le tact, le chaud, le froid sont perçus normalement mais il existe de grosses perturbations du sens arthrokinétique ; il n'y a pas d'astéréognosie ; il n'y a pas d'aphasie, mais un état d'indifférence et d'apathie. L'E.E.G. (7-2-1967) est très aggravé : signes très importants de souffrance cérébrale, à maximum hémisphérique gauche. La gammagrahie est normale. Le déficit s'amendera en une dizaine de jours, mais le sens arthrokinétique restera plus durablement perturbé.

c) Trois remarques :
- une alopécie fut observée en février ;
- un ictère apparu le 24 février ;
- le malade était en rémission sanguine mais avait, depuis le début de sa maladie, une leucoblastose méningée modeste mais subintrante.

- Observation 8 : fillette de 4 ans ½ . Leucose aiguë lymphoblastique. Accidents neurologiques au décours de la 9e. cure de Vincristine.

* 25-8 - 1-9-1965 : 3 mg/m2
* 29-10 - 5-11-1965 : 4 mg/m2
* 17-12-1965 : 3 mg/m2
* 14-1-1966 : 3 m,/m2
* 2-3-1966 : 3 mg/m2
* 5 et 12-5-1966 : 4 mg/m2
* 20 et 27-8-1966 : 4 mg/m2
* 3 et 10-11-1966 : 4 mg/m2
* 3 et 10-2-1967 : 2 + 4 (par erreur) = 6 mg/m2

a) Accidents neurologiques centraux.

Le 17 février 1967, une semaine après la fin de la 9e. cure, crise B.J. droite avec généralisation secondaire puis hémiplégie droite, état stuporeux ;
- il n'y a ni leucoblastose sanguine ni méningée ;
- il existe une albuminorachie (1,25 puis 0,75 g/l, sans élément, nombreuses hématies) ;
- un syndrome sub-occlusif ;
- d'importants signes infectieux.

La répétition des E.E.G., après une phase de grande souffrance généralisée , montre la constitution d'un foyer de souffrance hémisphérique gauche de plus en plus focalisée.

L'hémiplégie régresse en 4 jours, l'état stuporeux en une dizaine de jours.

Deux mois et demi après cet épisode, et 10 jours après l'arrêt du Valium prescrit, nouvelle crise B.J. droite et état confusionnel post-critique de 24 heures. A l'E.E.G. : énorme foyer hémisphérique gauche d'altérations lentes, amples et pointues, sub-continues, diffusant dans les régions occipitales droites et s'accentuant sous les activateurs avec généralisation paroxystique sous stroboscope. Gammagraphie normale.

Sous thérapeutique gardénalique continue, les 5 cures de Vincristine ultérieures (une tous les 6 mois) s'effectueront sans nouvel incident.

b) Parallèlement à cet accident central, on constate, 11 jours après la fin de la neuvième cure, une "aréflexie tendineuse". Trois mois plus tard tous les réflexes sont présents (achiléens juste un peu faibles).

- Observation 11 : leucose aiguë lymphoblastique chez un homme de 34 ans. Deux cures de Vincristine (7 mg/m2 en 5 semaines) :
  * 1er, 4 et 8-7-1967 : ½ + ½ + 2 = 3 mg/m2
  * 1er et 8-8-1967 : 2 + 2 = 4 mg/m2

  a) atteinte périphérique
- clinique : environ 22 jours après la première cure : engourdissement des membres inférieurs, aréflexie généralisée (sauf les réfléxes bicipitaux), albuminorachie (1,10 g/l). L'atteinte s'aggrave : déficit des loges antéro-externes, hypoesthésie distale des membres inférieurs ; 16 jours après la fin de la deuxième cure, le déficit gagne la racine des membres inférieurs, la partie distale des membres supérieurs ; aréflexie généralisée, gros troubles sensitifs profonds. L'atteinte gagne la musculature du tronc et en dernier, 26 jours après la fin de la deuxième cure, il apparait une paralysie de l'hémi-larynx gauche.
- L'électromyogramme est sensiblement normal (25 jours environ après la fin de la deuxième cure) : tracé de contraction volontaire de type intermédiaire avec parfois des potentiels polyphasiques. Vitesse de conduction normale. Pas de bloc neuromusculaire.

  b) 9 jours après la fin de la 2e. cure : crise comitiale généralisée, protéinorachie (0,80 g/l) ; le lendemain état de mal de 24 heures ; les jours suivants : état stuporeux , palilalie, réponses non adaptées. E.E.G. : signe de souffrance cérébrale à expression surtout hémisphérique droite.

  c) Le malade était en poussée blastique périphérique mais n'avait pas de leucoblastose méningée.

- Observation 12 :

  a) Cette fillette de 12 ans présenta à plusieurs reprises des accidents neurologiques marqués par : léthargie voire "coma", mutisme, catatonie, "tétanie", myoclonies par épisodes. La normalité des E.E.G. , le contexte psychologique, la cédation des épisodes par la seule psychothérapie alors que les cures de Vincristine étaient poursuivies sans couverture thérapeutique particulière, plaidaient peu en faveur d'un lien entre ces manifestations et la thérapeutique. Tout au plus la Vincristine a-t-elle pu avoir un rôle favorisant.

  b) Signes neurogènes périphériques:
- abolition des achiléens constatée 29 jours après l'administration de 3 mg/m2 (dose totale depuis le début de la maladie : 13 mg/m2).
- A la même époque : discret processus neurogène périphérique à l'E.M.G. Vitesse de conduction normale.

  Il existe un bloc neuro-musculaire : la tétanisation du nerf cubital gauche à 30 c/s montre un allongement des latences et une chute d'amplitude de la réponse musculaire

en faveur d'un bloc neuro-musculaire.

- Observation 13 : leucose aiguë histio-réticulo-monocytaire chez un homme de 42 ans.

  * 15-1-1966 : 2 mg/m2 de Vincristine
  * 26-1-1966 : 1 mg/m2
  * 5-2-1966 : 1 mg/m2

  a) crise faciale droite avec généralisation secondaire le jour même de la 2e. injection. Incontinence nocturne d'une dizaine de jours. Les E.E.G. montrent un ralentissement global de l'activité de base. Une albuminorachie est constatée, mais elle existait avant tout traitement. Cet accident est survenu alors que le patient était dans un état désespéré : en poussée blastique périphérique puis en aplasie sévère , avec une septicémie à Friedlander et un ictère.

  b) Un mois après la première injection et 7 jours après la dernière il apparait une atteinte périphérique progressivement croissante : aréflexie achiléenne, déficit des loges antéro-externes, puis aréflexie des 4 membres. Il n'existe aucun trouble sensitif.

  E.M.G. : dans les muscles explorés (jambier antérieur gauche, premier inter-osseux dorsal gauche, deltoïde droit) le tracé de contraction volontaire est un peu anormal, plutôt de type myogène ; aucun aspect d'apauvrissement ni de sommation temporelle. Vitesse de conduction normale. Pas de signes de bloc neuro-musculaire.

  c) Les cures de Vincristine sont poursuivies en 1966 (10,8 mg/m2 supplémentaires) en 1967 (10 mg/m2) en 1968 (4,3 mg/m2) au prix d'une minime neuropathie distale des membres inférieurs; les réflexes achiléens réapparaissent même épisodiquement. On note à partir de décembre 1967 (la dose totale est alors de 23 mg/m2) des douleurs fulgurantes des membres inférieurs qui surviennent 30 jours environ après chaque injection médicamenteuse. En août 1968 le médicament est définitivement suspendu en raison d'une faiblesse croissante des membres inférieurs. Un E.M.G. (septembre 1968) montre un processus neurogène distal des membres inférieurs sans signe d'évolutivité.

- Observation 14 : leucose aiguë lymphoblastique chez un homme de 40 ans. Cinq injections de Vincristine (17 et 25 août ; 1er,8 et 15 septembre 1965). Doses respectives : 1 mg/m2 la première , 2 mg/m2 les suivantes. Dose totale : 9 mg/m2 en un mois. Il apparait alors une neuropathie périphérique extensive :
- le 6 septembre : abolition des achiléens, rotuliens faibles ;
- le 23 septembre : diminution de la force des racines des membres inférieurs, fourmillements des extrêmités, aréflexie des membres inférieurs ;
- à la Salpêtrière (24-9 - 15-10)

  * déficit global des membres inférieurs plus marqué aux racines ; élément myasthéniforme de fatigabilité avec test au Tensilon négatif ;
  * amyotrophie quadricipitale marquée ;
  * aréflexie gagnant les membres supérieurs ;
  * aucun trouble sensitif objectif alors que les paresthésies sont très intenses et gagnent la cavité buccale.

* Examens complémentaires:
- anomalies plutôt myogènes à l'E.M.G. (Pr. H.P. CATHALA) ;
- vitesse de conduction normale dans le nerf cubital gauche ;
- biopsie musculaire (court péronier latéral) normale ;
- biopsie nerveuse (musculo-cutané) : importantes lésions des gaines myéliniques (Pr. Agr. ESCOUROLLE).

Décès du malade en octobre du fait de l'évolutivité de la maladie générale. Deux remarques :
- il existait d'autres signes d'intolérance (douleurs abddminales, alopécie) ;
- le malade prenait de grosses doses de Cortancyl : 210 mg par jour, et était traité depuis 5 ans par la Trialcinolone ; il fit 2 accès maniaques contemporains de la neuropathie périphérique.

- Observation 15 : leucose aiguë lymphoblastique chez un jeune homme de 19 ans.

* 14 mg/m2 de Vincristine du 3-10 au 19-11-1965
* nouvelles injections les 18 et 25-1-1966, doses non précisées, estimées à un minimum de 3 mg/m2
* troisième cure du 4 au 25 mars 1966 : 13 mg/m2.

a) Apparition d'une neuropathie périphérique extensive dont les premiers signes sont constatés le 12 mars et que l'on verra s'aggraver jusqu'au 16 mai ; successivement : aréflexie des membres supérieurs, déficit distal des 4 membres, amyotrophie, enfin aggravation du déficit atteignant la racine des membres, les trapèzes et sterno-cléïdo-mastoïdiens ; aréflexie généralisée, enfin atteinte des paires crâniennes (double VI, V et VII droits). Aucun trouble sensitif. E.M.G. : atteinte neurogène périphérique diffuse. Vitesse de conduction du cubital gauche un peu abaissée (42,5 m/s).

b) Coma hyperthermique, vraisemblablement post-critique, résolutif en 10 heures, 40 jours après la dernière injection. Un E.E.G., une semaine plus tard est normal. Gammagraphie normale.

Le malade était en rémission périphérique , mais avait une discrète blastose méningée (9 blastes).

c) Violentes douleurs abdominales quelques jours après la fin des cures.

- Observation 16 : leucose aiguë lymphoblastique chez un garçon de 6 ans.

* 1ère cure du 12-10 au 2-11-1963 : 8 mg/m2
* 2e. cure du 18-7 au 1-8-1964 : 7 mg/m2
* 3e. cure du 30-12-1964 au 26-1-1965 : 14 mg/m2.

Fin janvier sont notés : alopécie, troubles digestifs, déficit des racines des membres inférieurs. Régression des troubles malgré 33 mg/m2 supplémentaires donnés au cours des 6 réinductions de 1965.

- Observation 38 :

maladie de Hodgkin très évolutive chez un homme de 43 ans, ayant résisté à 101 mg de Velbé donné du 6 juillet au 28 août 1965 ; atteinte disséminée et ictère.

a) 48 heures après l'administration d'une dose unique (non connue) de Vincristine : coma avec bouffées délirantes,

hyperthermie, rétention d'urine et météorisme abdominal;
le syndrome occlusif est maximum une semaine plus tard ; une hypokaliémie persistante, retardée, est notée. La conscience redevient meilleure en une semaine, mais il persiste de façon durable des troubles de l'attention, des difficultés mnésique d'évocation , une certaine désorientation temporo-spatiale. Un Babinski bilatéral, une protéinorachie sont transitoirement notés.

b) Dès le 7e. jour après l'injection on constate une aréflexie avec déficit moteur des membres inférieurs. Trois semaines environ plus tard on constate un steppage, une amyotrophie des membres inférieurs, une aréflexie généralisée, des paresthésies des 4 extrêmités et un élement myasthéniforme de fatigabilité.

- Observation 43 : réticulosarcome chez une femme de 34 ans. 3 injections de Vincristine (18 février, 7 et 21 mars) pour une dose totale de 4 mg/m2.
- 18 jours après la 1ère injection : aréflexie des membres inférieurs, rétention d'urine.
- Hospitalisée à la Salpêtrière dans les jours qui suivent la dernière injection, on constate un déficit des membres inférieurs et supérieurs qui s'aggrave . durant l'hospitalisation, on voit l'aréflexie des membres inférieurs gagner l'extrêmité distale des membres supérieurs ; il existe une alopécie. Les données de l'E.M.G. et de la vitesse de conduction , ralentie dans le cubital gauche (46 m/s) doivent être interprétées en fonction du syndrome radiculaire surajouté C8 D1 au membre supérieur gauche du fait de l'envahissement du plexus brachial. Il n'y a pas de trouble sensitif. Enfin si la paralysie récurrentielle gauche, longtemps isolée, s'explique par la masse médiastinale, l'apparition de cette complication à droite, lors de l'aggravation du syndrome neurogène périphérique, est peut-être imputable à la Vincristine.

- L'observation 44 , lymphoblastosarcome chez un homme de 36 ans, a pour principal intérêt de montrer la réapparition des réflexes achiléens 4 mois après la dernière injection de Vincristine.

- Dans l'observation 45 (réticulosarcome chez un homme de 43 ans) des paresthésies des plantes des pieds, une impression de marcher sur du coton apparaissent 20 jours après la fin d'une cure étalée d'octobre 1966 à août 1967 (dose totale : 13 mg/m2). Une aréflexie achiléenne est constatée à cette occasion .

2°) Etude d'ensemble.

a) Des accidents neurogènes périphériques

furent observés à des degrés divers dans 14 observations (cf. tableau 14).

On peut essayer d'en dégager les principaux aspects cliniques.

En dehors de l'aréflexie achiléenne souvent constatée chez ces sujets, en quelque sorte banale, des douleurs très fréquentes qui suivent les injections et des accidents d'intolérance digestive, 8 observations (3, 6, 11, 13, 14, 15, 38, 43) concernent de grandes neuropathies périphériques.

* L'étude des doses responsables fait ressortir 2 groupes de patients :

- un premier groupe (3, 6, 11, 14, 15) fait des accidents avec des doses oscillants entre 5,6 et 13 mg/m2, doses injectées en des temps compris entre 15 jours et 5 mois. Il existe manifestement un rapport entre la dose injectée (en fonction du temps) et la gravité de l'atteinte : la neuropathie la plus importante (obs. 15) est bien provoquée par la plus grande dose (13 mg/m2) dans le temps le plus court (3 semaines). L'absence d'examen neurologique systématique en fonction du temps écoulé après l'injection rend parfaitement impossible une corrélation plus$ précise.
- un deuxième groupe (3, 38, 43) fait des accidents sérieux avec des doses minimes :
    - 4 mg/m2 en trois semaines (13), en un mois (43) ; encore faut-il remarquer que les accidents neurologiques commencent avant la fin de la cure (43) ou juste après elle (13), ce qui oblige à diminuer encore la dose responsable ;
    - L'observation 38 reçoit une dose unique (non précisée).

Dans les 3 cas il existe, antérieurement à l'injection, de graves désordres hépatiques.

* Toutes ces observations concernent des adultes, sauf l'observation 3 et , lorsque l'on voit les doses reçues par certains enfants (obs. 16; 14 mg/m2 en 4 semaines : juste discret déficit des racines des membres inférieurs), il faut bien admettre une prédisposition plus grande des adultes. Certains auteurs (W.G. BRADLEY et Coll.) pensent que la différence vient de ce que la dose , d'habitude estimée en fonction du poids du patient, est, comparée à ce qu'elle serait si elle était rapportée à la surface corporelle, meilleure référence physiologique, sous-évaluée chez les enfants.

En fait, même en rapportant les doses à la surface corporelle, la plus grande tolérance des enfants a été constatée ici, ce qui, compte tenu du mode d'action de la drogue, est pour le moins paradoxal.

* Le tableau réalisé est celui d'une neuropathie périphérique bilatérale et symétrique, essentiellement motrice, avec amyotrophie seconde , aréflexie ; elle débute aux membres inférieurs et peut gagner, lorsque la dose injectée est grande ou que le sujet est prédisposé par une atteinte hépatique,
- les membres supérieurs (simple aréflexie : 6, 13, 14, 38 ; aréflexie et déficit : 11, 15, 43),
- le tronc (11), les sterno-cléïdo-mastoïdiens et les trapèzes(15),
- les récurents (11, 43)
- et en dernier les paires craniennes (dans l'obs, 15 : double VI, V et VII droits).

* Des troubles sensitifs, hormis l'obs. 45 n'ont été constatés qu'au sein des neuropathies graves.
- Encore sont-ils inconstants : ils n'ont été observés que dans 3 observations (6, 14, 38) ;
- il s'agit de paresthésies, parfois intenses et gagnant la cavité buccale (14),toujours retardées par rapport aux autres signes (3 semaines plus tard dans l'obs. 38, 5 mois après le début dans l'obs. 6) ;
- il n'y a pas de troubles sensitifs objectifs.

Seule, l'observation 11 diffère de ce schéma : la neuropathie débute par un engourdissement des membres inférieurs, l'examen constate de gros troubles sensitifs profonds et une minime hypoesthésie distale.

Enfin il faut citer ici les douleurs fulgurantes de l'obs. 13, apparues après une dose totale de 23 mg/m2 ; elles étaient rythmées par les injections médicamenteuses.

* L'atteinte des racines est prépondérante dans 2 observations (16, 14) avec; dans cette dernière, une amyotrophie quadricipitale marquée ; la corticothérapie,administrée tant pour la leucose qu'antérieurement pour un asthme, n'y est peut-être pas étrangère.

* Un élément myasthéniforme de fatigabilité est parfois constaté : obs. 38, obs. 14. Dans cette dernière, il impose un test au Tensilon qui est négatif.

* L'évolution, quand la maladie générale le permet, est régressive. Dans les neuropathies frustes on remarque la réapparition des réflexes en des temps variant entre 3 et 6 mois. L'obs. 3 fit une neuropathie grave des membres inférieurs, interdisant le levér; on observa le retour à la normale en 15 mois. Dans l'obs. 13, malgré la poursuite de la médication, on assiste à une amélioration très marquée. . Toutes les autres neuropathies importantes décèdèrent peu de temps après du fait de la gravité de la maladie générale.

β Etude électrophysiologique.
- Des signes neurogènes périphériques à l'E.M.G. sont souvent constatés (3, 6, 12, 13, 15);4 fois ces signes sont absents :
  - dans l'obs. 5 l'existence de potentiels polyphasiques de grande amplitude plaide pour l'existende d'une régénération nerveuse ;

- deux fois il montre des signes myogènes (obs. 13, en début d'évolution ; obs. 14). La corticothérapie associée (et dans un cas, obs. 14, la triamcinolone de long cours) doit être prise en considération ;
- une autre fois le tracé était sensiblement normal.

- Les vitesses de conduction motrice ont été mesurées 5 fois. Elles sont normales 4 fois, elle est légèrement abaissée à 42,5 m/s dans l'obs. 15, qui fit une neuropathie très grave.
- Un bloc neuro-musculaire a été recherché 5 fois. Dans 3 observations (5, 6, 12) un trouble de la conduction neuro-musculaire est mis en évidence, de type myasthénique. Dans les 3 cas la Vincristine était administrée depuis au moins 6 mois.

Une biopsie nerveuse fut pratiquée une fois (obs. 14). Elle montrait une altération des gaines de myéline. La biopsie musculaire normale chez ce malade fit conclure à la forte prédominance du processus neuropathique sur les nerfs sensitifs.

b) <u>Accidents centraux</u> (tableau 15)

α Description des accidents aigus.

* Les manifestations essentielles sont des crises comitiales. Elles furent observées chez 5 patients (sur les 8 qui firent des accidents centraux). Certains malades firent plusieurs crises : au total 8 manifestations convulsives.
- 3 crises généralisées : obs. 5 et 11, dont un état de mal de 24 heures (11)
- 5 crises focalisées :
  . Une crise temporale (6)
  . Une crise crurale droite (6)
  . Une crise faciale droite (13)
  . Deux crises B.J. droites (8)

* Deux observations (15, 38) présentaient un coma , probablement post-critique dans le premier cas.

* Une observation (12) fut très particulière : myoclonies par épisodes, léthargie voire coma, mutisme, catatonie. Le rôle des perturbations psychologiques n'était peut-être pas négligeable.

* Une hyperthermie fut constatée 3 fois (5, 8, 38). Cependant dans l'obs. 8 des complications infectieuses intercurrentes pouvaient à elles seules en rendre compte.

β La particularité de ces accidents réside dans les manifestations neurologiques déficitaires secondes, durables, sous forme :
- d'hémiplégies post-critiques (6, 8) cédant au bout de 4 à 10 jours;
- d'états confusionnels (8, 38) ;
- d'incontinence sphinctérienne (13) ;
- de perturbations durables des fonctions intelectuelles (38) ;
- dans l'obs. 8 une deuxième crise comitiale survient 75 jours après l'injection responsable.

γ Examens complémentaires.
- L'E.E.G. présente des signes de souffrance diffuse plus ou moins mêlée d'accidents paroxystiques dans tous les cas sauf 2 :
  . Obs. 13 : simple ralentissement de l'activité de base,
  . Obs. 15 : examen normal 7 jours après l'accident clinique.

Dans 2 observations (5, 6), des E.E.G. pratiqués 12 jours avant les manifestations comitiales montrent déjà des anomalies paroxystiques..

La répétition des examens montre la persistance des altérations, présentes longtemps après la cédation des symptômes cliniques (plus d'un an dans l'obs. 5).

Enfin les anomalies électriques sont souvent latéralisées, ou à maximum unilatérales (5, 6, 8, 11).

- Trois gammagraphies furent pratiquées (6, 8, 15), toutes normales.
- La ponction lombaire objectivait 4 fois une albuminorachie isolée (8, 11, 13, 38) mais dans certains de ces dossiers (13) une albuminorachie isolée était constatée à diverses périodes de l'évolution et parfois avant tout traitement.
- Trois des patients (5, 6, 15) avaient une leucoblastose méningée.

δ Les doses responsables.
- Elles varient entre 1 et 13 mg/m2 en ce qui concerne la dernière injection ; la dose totale est comprise entre 7 et 33 mg/m2.
- Cependant dans 2 observations la dose totale était plus faible :
  . 3 mg/m2 (13)
  . injection unique non précisée (obs. 38).
  Ces deux patients avaient de graves altérations hépatiques.
- La date de survenue après l'injection est autour d'une semaine généralement ;
  . parfois plus tôt : 48 heures (38) voire le jour même (5, 13). Dans l'obs. 5 la blastose méningée contemporaine a pu altérer la barrière hémo-méningée. Dans les obs. 13 et 38, l'état gravissime des patients a pu faire de même, les altérations hépatiques graves ont pu précipiter leur survenue ;
  . Parfois plus tard.

ε L'évolution fut finalement toujours favorable. Sous thérapeutique gardénalique, des réinductions ultérieures purent même être pratiquées (5, 8).

C - Données de la littérature.

1°) Neuropathies périphériques.

a) Clinique

α La séméiologie de la neuropathie périphérique est, d'après tous les auteurs, stéréotypée : atteinte essentiellement motrice avec aréflexie précoce, débutant à la partie distale des membres inférieurs, amyotrophie secondaire. Il n'y a pas de troubles sensitifs objectifs mais des paresthésies, souvent très pénibles (A.N. D'AGOSTINO et L.W. JARCHO), des myalgies, des douleurs diffuses sont souvent notées. Quelques tableaux atypiques sont parfois observés :
- atteinte motrice prédominant à la racine(G.R. MORESS et Coll.),
- hypoesthésie distale objective chez 8 patients sur 37 pour W.G. BRADLEY et Coll.

β La marche chronologique particulière de cette neuropathie a été bien observée par J. HILDEBRAND et C. COERS, et surtout par S.G. SANDLER et Coll. : l'aréflexie achiléenne est le signe le plus constant, le plus précoce. Si l'intoxication se prolonge on assiste à l'extension de l'aréflexie, des paresthésies apparaissent (quoique pour beaucoup d'auteurs elles apparaîtraient en premier : P. WARROT et Coll. , J.G. Mc LEOD et R. PENNY et d'autres) ainsi qu'un déficit qui peut gagner les membres supérieurs, l'amyotrophie se développe. L'atteinte des paires crâniennes est toujours tardive : il s'agit (D.M. ALBERT et Coll. , S.G. SANDLER et Coll. , W.G. BRADLEY et Coll.) de ptosis, atteintes des droits et des obliques, généralement sans atteinte pupillaire, diplégie faciale, anesthésie cornéenne ou névralgie faciale, paralysie des cordes vocales.

γ Les signes digestifs d'accompagnement traduisent la souffrance du système végétatif (B. SMITH). Celle-ci peut se manifester également par une difficulté mictionnelle , une rétention d'urine (W.G. BRADLEY et Coll.) qui peut faire place en cas d'intoxication chronique à une atonie vésicale et une incontinence (S.G. SANDLER et Coll.). Une hypotension posturale sévère a été observée par J.G. Mc LEOD et R. PENNY.

δ La relation à la dose est soulignée par tous. Certains insistent sur la possibilité d'accidents graves avec des doses minimes en cas de lésion hépatique associée (S.G. SANDLER et Coll.),

H.E. FINKEL).

La régression des symptômes, parfois lente, en plusieurs mois, est remarquable (S.G. SANDLER et Coll. , J.G. Mc LEOD et R. PENNY). Certains auraient cependant observer des aréflexies définitives (P. WAROT et Coll.).

b) Etudes électrophysiologiques.

α S.G. SANDLER et Coll. , W.E. TOBIN et G. SANDLER ont étudié le réflexogramme achiléen et le réflexe H après injection unique de Vincristine (2 mg/m2). La dépression du réflexe achiléen est maximum au 17e jour en moyenne, alors que le réflexe H reste parfaitement normal ; le réflexe achiléen reprend une amplitude normale entre 1 et 3 mois. Les auteurs localisaient donc l'action toxique de la Vincristine à l'un des trois éléments suivants : fuseau neuro-musculaire, fibre gamma dans sa partie distale, fibre Ia dans sa partie initiale. On connait mieux actuellement les lésions neuronales induites par la drogue(cf. infra). Les constatations des auteurs s'expliquent sans doute (J.G. Mc LEOD et R. PENNY) par le fait que l'atteinte cylindraxile , minime à ces doses, est cependant suffisante pour provoquer une dispersion de la volée réflexogène après excitation mécanique , alors que la stimulation électrique réussit encore à provoquer une volée synchrone.

β Les vitesses de conduction motrice sont normales; cependant dans 2 cas de J. HILDEBRAND et C. COERS où il existait une neuropathie sévère, elles étaient un peu diminuées. W.G. BRADLEY et Coll. retrouvent souvent une augmentation des latences distales chez l'homme mais non en expérimentation animale.

γ L'amplitude du potentiel d'action des nerfs mixtes (J.G. Mc LEOD et R. PENNY), des nerfs sensitifs (J.G. Mc LEOD et R. PENNY , W.G. BRADLEY et Coll.) est diminuée ; ces derniers auteurs échouent même à enregistrer tout potentiel d'action des nerfs sensitifs après quelques mois de traitement.

δ L'éléctromyogramme montre des signes neurogènes principalement distaux (W.G. BRADLEY et Coll.), sans signe de régénération associée(idem). Des signes myogènes, en l'absence de corticothérapie, ont été observés exceptionnellement (M. DUC et Coll.).

ε La transmission neuro-musculaire, lorsqu'elle est étudiée (W.G. BRADLEY), est normale. Une seule observation rapporte des signes en faveur d'un bloc neuro-musculaire : l'observation de R. HERBEUVAL et Coll. : il s'agissait d'une grande neuropathie de la Vincristine (après 35,5 mg en 2 mois) au cours de laquelle est apparue une ophtalmoplégie cédant sous Prostigmine.

c) Etudes neuropathologiques.

α Musculaires

- J. HILDEBRAND et C. COERS trouvent des signes d'atrophie fasciculaire classique , avec des variations exagérées de taille des plaques motrices, sans régénération nerveuse collatérale. Ils concluent à une sidération fonctionnelle du système nerveux.
- Les signes d'atrophie neurogène ont été constatés principalement sur les muscles distaux par W.G. BRADLEY et Coll. Dans les muscles proximaux ces derniers constatent des foyers occasionnels de nécrose segmentaire et de phagocytose; mais les altérations constatées à ce niveau en microscopie électronique sont beaucoup plus importantes avec , entre autre, la perte du schéma myofibrillaire normal.
- En expérimentation animale et avec de grosses doses, W.G. BRADLEY, P. SLOTWINER et Coll. , P.J. ANDERSON et Coll. ont observé des dégénérescences des fibres musculaires avec "corps sphéro-menbraneux" interfibrillaires dont la signification n'est pas claire.

β Nerveuses.

Les travaux de Q.L. UY et Coll. sur les rongeurs, de P.G. GOTTSCHALK et Coll. sur l'homme et l'animal, et les travaux récents en microscopie électronique de W.G. BRADLEY et Coll. chez l'homme et l'animal, établissent que cette neuropathie réalise une dégénérescence axonale primaire, Wallérienne, bien que certaines constatations (en particulier la grande variabilité de la distance inter-nodale lors de la remyélinisation) plaident au contraire pour des lésions de démyélinisation segmentaire (W.G. BRADLEY et Coll., J.G. Mc LEOD et Coll.) mais les arguments en faveur de la première hypothèse l'emportent de beaucoup sur les seconds.

Un enchevêtrement neuro-fibrillaire, avec disparition des neurotubules , et accumulation de neurofilaments a été décrit, sous l'action de la Vincristine,

- sur des cultures embryonnaires de moëlle et de ganglions rachidiens (F.J. SEIL et P.W. LAMPERT),
- dans les motoneurones humains et animaux après administration intra-thécale de Vincristine (S.S. SCHOCHET et Coll.), dans les cellules des cornes antérieures de leucosiques traités par ce médicament (M.L. SHELANSKI et H. WISNIEWSKI).

On connaît (S.H. BARONDES, F.O. SCHMITT et F.E. SANSON) le rôle de ces structures dans les phénomènes de transport axoplasmique rapide (neurotubule) et lent (neurofilament). Il existerait ainsi une stase axoplasmique responsable de graves perturbations de la physiologie membranaire (M.L. SHELANSKI et H. WISNIEWSKI) et secondairement d'une dégénérescence axonale, voire la mort de la cellule mais ces phénomènes restent longtemps réversibles. Ainsi s'expliquerait le caractère global de la dégénérescence constatée par certains (W.G. BRADLEY et Coll. , P.G. GOTTSCHALK et Coll.) et qui s'expliquerait par une altération du flux axoplasmique rapide, ou , dans certaines observations

(G.R. MORESS et Coll.) son caractère plus distal par altération du flux axoplasmique lent sous la dépendance des neurofilaments.

2°) Les accidents centraux.

Ils sont plus rarement décrits.

a) Les crises comitiales généralisées ou focalisées ont été observées par de nombreux auteurs au cours d'intoxications par la Vincristine. Elles sont trouvées dans 4,5 % des 230 cas de D. KLEINKNECHT et Coll., dans 7,5 % des cas de J. BERNARD et Coll.

La persistance de séquelles déficitaires , de troubles intellectuels, durables, est soulignée par ces auteurs, de même que la rareté de ces accidents en début de traitement. Dans 8 des 11 cas de D. KLEINKNECHT et Coll. la dose totale est supérieure ou égale à 10 mg/m2.

Nous avons cependant remarqué de tels accidents au tout début des traitements, avec des doses faibles, lorsqu'il existait des altérations hépatiques concomitantes.

b) Les autres manifestations sont plus rares :

- prostration marquée, coma (H.E. FINKEL).
- R.M. HEYN et Coll. rapportent une observation de démyélinisation extensive du cerveau et de la moëlle (et une nécrose hépatique) dans un de leurs cas d'intoxication grave.

c) Une pyrexie dans les suites de l'injection est retrouvée dans 20,8 % des cas de R.M. HEYM et Coll.

d) R.N. FINE et Coll., L.M. SLATER et Coll. ont rapporté deux observations où les crises comitiales , survenues vers le 7e. et le 10e. jour étaient dues à une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.

e) Dans l'observation de H. LOO et R. ZITTOUN, une hémorragie méningée est constatée à l'occasion de crises comitiales et d'un coma de 15 jours ; les crises sont apparues 9 jours après l'administration accidentelle de 4 doses consécutives de Vincristine, journalières (pour une dose totale de 0,2 mg/kg). L'hyponatrémie (126 milliéquivalents par litre) n'est peut-être pas fortuite,

D - Nous rappelerons en conclusion

1°) que la Vincristine est susceptible de provoquer des accidents périphériques et centraux graves après des doses modestes en cas d'altération hépatique risquant , en raison même de la modicité des doses, d'être attribués à une autre cause comme dans 2 de nos observations (38, 43).

2°) La découverte de bloc neuro-musculaire chez 3 patients , un élément myasthéniforme de fatigabilité chez 2 autres, mériterait une étude plus approfondie de la transmission neuro-musculaire chez ces patients.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N S

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Nous avons étudié cinquante observations d'hémopathies malignes ayant entrainé des complications neurologiques (dont vingt anatomo-cliniques). Ces observations ont été recueillies à la clinique des Maladies du Système Nerveux (Professeur Paul CASTAIGNE). Elles concernent pour la plupart des malades suivis au point de vue hématologique dans le service du Professeur JEAN BERNARD.

Ces observations comprennent :

- 18 leucoses aiguës	(6 anatomo-cliniques)
- 6 leucoses chroniques	(3 " ")
- 14 maladies de Hodgkin	(3 " ")
- 7 lympho-réticulopathies malignes	(6 " ")
- 4 maladies de Kahler	(2 " ")
- 1 maladie de Waldenström	

Nous avons exclu de cette étude les observations de lympho-réticulopathies primitives du système nerveux.

Le mode de sélection de ces observations n'a pas permis une étude statistique puisque la population d'où elles ont été extraites n'a pas été étudiée.

Nous avons présenté, à partir de ces observations, une vue aussi large que possible des complications neurologiques observées au cours des hémopathies malignes sans prétendre à une étude exhaustive de ce domaine de la pathologie.

A - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES LEUCOSES AIGUES

Les complications neurologiques de nos 18 observations se répartissent ainsi :

- Leucémies méningées : 32 épisodes chez 11 patients
- atteinte du système nerveux central : 28 épisodes chez 14 patients (dont 9 manifestations centrales de la Vincristine)
- système nerveux périphérique : 18 atteintes chez 15 patients (y compris 10 accidents de la Vincristine)

- paires crâniennes : 27 atteintes chez 9 patients
- hémorragies : observées dans 4 observations
- infection : 1 observation.

a) Leucémies méningées :

L'atteinte méningée conditionne dans la plupart des cas celle du système nerveux central, des paires craniennes, des racines rachidiennes ; elle peut être dépistée précocément bien avant les symptomes cliniques, par la pratique des ponctions lombaires systématiques. Elle peut être traitée par les thérapeutiques intra-thécales à des concentrations très importantes.

La connaissance de leucémies méningées a bénéficié des progrès de la cytologie du liquide céphalo-rachidien : les techniques de frottis après centrifugation lèsent les cellules et font place à des procédés moins traumatisants et plus sensibles qui permettent d'affirmer l'atteinte plus souvent et plus précocément.

Les indications de la ponction lombaire ne sont limitées que par une grande thrombopénie ou tout autre trouble majeur de la crase sanguine (un hématome extra-dural est la cause probable, mais non démontrée, d'une paraplégie après ponction lombaire chez uh grand thrombopénique observée dans une de nos observations).

Une albuminorachie isolée peut être le témoin de complications méningées, radiculaires, intra-parenchymateuses ; mais quelquefois sa signification échappe.

b) Les hémorragies sont de plusieurs mécanismes ; elles sont très souvent au-delà des possibilités thérapeutiques. Il n'en est pas de même des infections neuro-méningées souvent torpides.

c) D'autres manifestations peuvent être déroutantes : ainsi le tableau d'une neuropathie à gros nerfs révélatrice, ou celui d'un syndrome de Guillain Barré dont les relations avec l'affection hématologique sont à discuter.

B - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES LEUCOSES CHRONIQUES

Nous présentons 6 observations :

- 3 neuropathies périphériques
- une infiltration méningée discrète découverte chez un homme décédé d'accidents vasculaires cérébraux

- un hématome sous-dural
- une méningite blastique avec paralysie des paires craniennes et atteintes poly-radiculaires.

Dans bien des cas ces complications sont constatées à l'occasion d'accidents qui tiennent plus à l'âge des patients et à la maladie athéromateuse qu'à la leucose elle-même.

Particulières aux leucoses myéloïdes sont les complications en rapport avec leur transformation blastique ; nous avons vu une telle transformation survenir dans les seuls territoires neuro-méningés et y rester localisée pendant plusieurs mois.

Deux de nos observations plaident en faveur de complications para-néoplasiques des leucoses myéloïdes chroniques.

C - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE DE HODGKIN

Nos 14 observations comprennent :

- 4 myélites radiothérapiques (dont 1 observation anatomo-clinique)
- 3 atteintes pluri-radiculaires par lymphogranulomatose épidurale
- 2 méningo-encéphalites
- 1 lepto-méningite hodgkinienne (obs. anatomo-clinique)
- 1 neuropathie périphérique) " para-hodgkiniennes"
- 1 myélopathie)
- 1 leuco-encéphalopathie multifocale progressive (obs. anatomo-clinique)
- 1 accident de Vincristine.

a) Les complications médullaires sont le plus souvent en rapport avec la compression par une coulée lymphogranulomateuse épidurale, mais les oblitérations vasculaires en sont parfois responsables.

Plus rarement les symptomes médullaires sont en rapport avec une irradiation cervicale.

Certaines myélopathies associées à la maladie de Hodgkin restent d'interprétation difficile.

b) Les déterminations encéphalo-méningées sont rares. Elles peuvent être liées à une localisation spécifique, mais également à des surinfections fréquentes dans ces maladies, surtout la torulose. Elles peuvent enfin être en rapport avec une leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

c) Les problèmes posés par les neuropathies périphériques au cours de la maladie de Hodgkin sont discutés à partir d'une observation.

D - LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES AUTRES LYMPHORETICULOPATHIES

Les 7 dossiers que nous étudions concernent :

- une méningite lymphoréticulaire révélée par un syndrome polyradiculonévritique tabétiforme des membres inférieurs
- deux méningites lymphoblastiques avec paralysie des paires craniennes
- une hypercalcémie para-néoplasique
- deux compressions médullaires
- un accident de la Vincristine

Les complications neurologiques de ces maladies se rapprochent beaucoup de celles de la maladie de Hodgkin. Cependant l'éclosion d'une méningite lymphoblastique doit faire évoquer leur possible transformation leucosique.

E - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES DYSGLOBULINEMIES

Nos 5 dossiers concernent :

- une infiltration myélomateuse de la dure-mère et de la base du crâne
- un hématome intra-cérébral révélateur d'un myélome
- un syndrome bilatéral du canal carpien
- une compression médullaire par une tumeur plasmocytaire
- une paralysie des paires craniennes au cours d'une maladie de Waldenström.

1°) Les complications neurologiques de la maladie de Kahler sont généralement des compressions radiculo-médullaires accessibles à la thérapeutique mais parfois brutalement aggravées par une myélomalacie.

La survenue de manifestations encéphaliques doit faire évoquer des perturbations métaboliques fréquentes (urémie, hypercalcémie), ou des troubles de l'irrigation encéphalique en rapport avec la viscosité sanguine accrue ; les compressions du cerveau par des tumeurs plasmocytaires sont beaucoup plus rares.

Les manifestations nerveuses périphériques peuvent être dues à des compressions, une amylose du canal carpien.

Elles réalisent parfois une neuropathie para-néoplasique.

2°) L'infiltration lympho-plasmocytaire est souvent responsable de manifestations centrales ou périphériques de la maladie de Waldenström. Mais très fréquente ici est l'existence de grandes hyper-viscosités sanguines responsables de désordres sensoriels et cérébraux qu'il peut être urgent de traiter par plasmaphérèse. Les infiltrats, l'ischémie, une éventuelle amylose sont évoqués devant des accidents périphériques.

F - LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA VINCRISTINE sont abordées:

- à propos de l'observation de 14 accidents périphériques
- et de 8 manifestations centrales.

1°) Dans une première partie nous présentons :

- une étude du métabolisme, essentiellement hépatique, du médicament,

- et du mécanisme de son action neuro-toxique à la lumière des principaux travaux expérimentaux.

2°) Les manifestations nerveuses périphériques

Nos observations aident à préciser :

- le délai d'apparition des troubles
- la relation à la dose utilisée (et le rôle des complications hépatiques intercurrentes)
- le déroulement chronologique de la neuropathie et son évolution régressive
- la séméiologie particulière de l'atteinte neuro-musculaire et notamment :
  * la touche myogène parfois constatée dans la distribution des déficits et surtout à l'électromyogramme
  * la fatigabilité importante myasthéniforme qu'ont souvent ces malades mais qui ne réagit pas aux tests pharmacologiques avec parfois un bloc neuro-musculaire myasthénique.

3°) Les complications centrales

apparaissent après un délai variable. Elles pourraient être favorisées par une altération de la barrière hémo-méningée. Elles se manifestent par des signes centraux divers parmi lesquels nous avons remarqué la fréquence des crises épileptiques focales suivies d'un déficit post-critique durable.

L'expérience acquise par la revue de ces observations nous a convaincu de l'extrême complexité des problèmes posés par les complications nerveuses des hémopathies malignes. Nous souhaitons que cette expérience contribue à éclairer les discussions étio-pathogéniques qui se posent dans chaque cas particulier et dont la solution peut être urgente pour la conduite du traitement.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Vu le Président de Thèse :

PROFESSEUR P. CASTAIGNE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

- B I B L I O G R A P H I E -

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- AGUERCIF M.

Leucémies aigues à début neurologique chez l'enfant
Médecine et Hygiène 1965, 23, n° 705, p. 952-952

- AGUSTIN B.M. - CREASEY W.A.
Vinca alkaloïds and the synthesis of R N A in mouse brain
Nature (London) 1967, 215, p. 965-966

- ALAJOUANINE Th., THUREL R., CASTAIGNE P., LHERMITTE F.
Leucémie aigue avec syndrome polynévritique et infiltration leucosique des nerfs
Rev. neurol. (Paris) 1949, 81, n° 4, p. 249-261

- ALAJOUANINE Th., CASTAIGNE P., GRAVELEAU J.
Un cas de myelopathie cervicale post-radiothérapique
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1959, 75, n° 7,8, p. 239-243

- ALAJOUANINE Th., GRASSET A.
La cryptococcose (torulose) du système nerveux central
Sem. Hop. Paris . 1957, 33, n° 61, p. 3575-3585

- ALBERT D.A., LONG V.G., HENDERSON L.S.
Ocular complications of Vincristine therapy
Arch. Ophthal. (Chicago) 1967, 78, n° 6, p. 709-713

- ALLEN I.M., MERCER J.O.
Spinal symptoms with lymphadenoma
The Journal of Neurology and Psychopathology 1936, 17,n° 65, p.1-15

- ALLISON (R.S.), GORDON D.S.
Reticulosis of the nervous system simulating acute infective polyneuritis
Lancet 1955, 269, 2, n° 6881, p. 120-122

- AMATO M., DEFELLIS U.
Le complicanze neurologiche della leucemia acuta dell ' infanzia
Minerva Pediat 1967, 19, n°33, p. 1565-1569

- ANDERSON P.J., SONG S.K., SLOTWINER P.
The fine structure of sphero membranous degeneration of skeletal muscle induced by Vincristine
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1967, 26, n° 1, p. 15-24

- ARAPAKIS G., JORDANOGLOU J.
A case of lymphosarcoma associated with myopathy
Brit. Med. J. 1964, 2, p. 32-33

12 - ASTROM K.A., MANCALL E.L., RICHARDSON E.P.
Progressive multifocal leuko-encephalopathy . A hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukæmia and Hodgkin 's disease
Brain 1958, 81, 1, p. 93-111

13 - AZZENA D., GHIGLIOTTI G., ASTENGO F., COSTA U., POLINELLI G.
Manifestazioni neurologiche in corso di " gammapatie monoclonalie"
Hæ matologica Archivio 1967, 52, n° 12, p. 999-1031

14 - BARONDES S.H.
Axoplasmic transport
Neurosci Res Prog Bull. 1967, 5, n° 4, p. 307-419

15 - BARRON K.D., ROWLAND L.P., ZIMMERMAN H.M.
Neuropathy with malignant tumor metastases
J. Nerv. Ment. Dis 1960, 131, n° 1, p. 10-31

16 - BASCH A.
A propos de 42 observations de Macroglobulinémie de Waldenström
Thèse Paris 1966, n° 800

17 - BASTRUP-MADSEN P., GREISEN O.
Hypothalamic obesity in acute leukemia. Report of a case
Acta Hæmat. (Basel) 1963, 29, n° 2, 109-116

18 - BECK P.
Myelomatosis presenting as dermatomyositis
Brit. Med. J. 1968, 1, n° 5594, p. 747-748

19 - BELMUSTO L., REGELSON W., OWENS G., HANNIN J., NIGOGOSYAN G.
Intracranial extracerebral hemorrhages in acute lymphocytic leukemia
Cancer 1964, 17, n° 8, p. 1079-1088

20 - BERGOUIGNAN M., LEGER H., VITAL Cl., COQUET M.
Les formes méningées des réticulopathies malignes
J. Med. Bordeaux 1965, 142, n° 5, p. 777-786

21 - BERNARD J., SELINGMANN M., TANZER J., LAPRESLE J., BOIRON M. NAJEAN Y.
Les localisations neuro-méningées des leucémies aigues et leur traitement par les injections intra-rachidiennes d' amethoptérine
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1962, 3, n° 6, p. 812-852

22 - BERNARD J., BOIRON M, JACQUILLAT C., NAJEAN Y., SELINGMANN M., TANZER J., WEIL M. Traitements actuels des leucémies aigues
Presse Med. 1966, 74, n° 24, p. 1241-1245

3 - BERNARD J., JACQUILLAT Cl., BOIRONI., NEIL M., BUSSEL A. LARRIEU M.J., DELOBEL J., GOGUEL A., LEVY D., TANZER J.
Traitement des leucémies aigues par la L-Asparaginase. Résultats préliminaires portant sur 84 cas
Presse Med. 1970, 78, n° 4, p. 161-166

4 - BERNEAUD-KOTZ G. , JAHNKE K.
Über einen Fall von ungewöhnlicher Dys - und Paraproteinämie mit auffalenden Augenhintergrundveränderungen (Fundus paraproteinæmi cus).
Klin Mbl Augenheilk 1954, 125, p. 160-171

5 - BETHLEM J., VAN GOOL J., DEN HARTOG JAGER W.A.
Progressive multifocal leucoencephalopathy associated with multiple myeloma
Acta Neuropath. (Berlin) 1964, 3, n° 5, p. 525-528

6 - BING J., NEEL A.V.
Two cases of hyperglobulinæ mia with affection of the central nervous system on a toxi infectious basis -Myelitis, Polyradiculitis, spinal-fluid changes.
Acta Med. Scand. 1936, 88, n° 5-6, p. 492-506

7 - BÄKER F., und LANDBECK G.
Cerebrale manifestationen akuter unreifzelliger leukosen des kindesalters
Mschr. Kinderheilk 1966, 114, n° 6, p. 359-361

8 - BLANCHARD B.M.
Peripheral neuropathy (non invasive) associated with lymphoma
Ann. Intern. Med. 1962, 56, n° 5, p. 774-778

9 - BLODGETT R.C., LIPSCOMB P.R., HILL R.W.
Incidence of hematologic disease in patients with carpal tunnel syndrome
J.A.M.A. 1962, 182, n° 7, p. 814-815

0 - BODEN G.B.
Radiation myelitis of the cervical spinal cord
Brit. J. Radiol. 1948, 21, n° 249, p. 464-469

1 - BODEY G.P.
Fungal infections complicating acute leukemia
J. Chronic. Dis 1966, 19, 667-687

2 - BODEY G.P., HERSH E.M. , FREIREICH E.J.
Recurrent listeria monocytogenes meningitis in a patient with acute leukemia
Cancer 1968, 21, n° 4, p. 619-622

3 - BONDUELLE M., BOUYGUES P., EL RAMY A.
Myélopathie cervicale post-radiothérapique
Rev Neurol. (Paris) 1958, 99, 2, p. 310-313

34 - BOUDIN G., CASTAIGNE P., LEBENAGER
Les manifestations neurologiques de la maladie de Hodgkin
Sem Hop Paris 1950, 26, 65, p. 3455-3459

35 - BOUDIN G., BARBIZET J., DALLOZ J.C.
Cryoglobulinémie et lymphoréticulosarcome. Observation d'un cas avec purpura nécrotique, syndrome de Raynaud, parotidite et névrite multiple.
Presse Med 1959, 67, 15, p. 594-597

36 - BOUDIN G., PEPIN B?, BRION S.
Neuropathie périphérique dégénérative et myélome (observation anatomo-clinique)
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1961, 77 , n° 12 - 13 , p. 490 - 500

37 - BRADLEY W.G., LASSMAN L.P., PEARCE G.W., WALTON J.N.
The neuromyopathy of Vincristine in Man. Clinical, electro - physiological and pathological studies
J.Neurol. Sci. 1970, 10 , n° 2, p. 107 - 131

38 - BRADLEY W.G.
The neuromyopathy of Vincristine in the guinea pig. An electro-physiological and pathological study
J. Neurol. Sci. 1970, 10 , n° 2, p. 133 - 162

39 - BRAIN Lord, NORRIS F.
The remote effects of cancer on the nervous system
New York - Grune et Stratton 1965 - 230 p.

40 - BRAIN Lord, CROFT P.B., WILKINSON M.
Motor neurone disease as a manifestation of neoplasma (with a note on the course of clássicol motor neurone disease)
Brain 1965 , 88 , 3, p. 479 - 500

41 - BRAIN Lord, WILKINSON M.
Subacute cerellar degeneration associated with neoplasms
Brain 1965 , 88 , 3, P. 465 - 478

42 - BREIDENBACH H., WEIRBACH G.
Zerebrale manifestationem pei parablasten leukämie im kindesalter
Folia Hæmat. 1968 , 89 , 3, P. 283 - 294

43 - BRUN A., CAVINESS V., RUNDNICK P. , TYLER H.R.
Hemorrhages into peripheral nerves in association with leukemia
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1964 , 23 , 4, P.719 - 725

44 - BUERGER L.F., MONTELEONE P.N.
Leukemic - lymphomatous infiltration of skeletal muscle
Systematic study of 82 autopsy cases
Cancer 1966, 19 , n° 10, P. 1416 - 1422

45 - CAMERON D.G., HOWELL D.A., HUTCHINSON J.L.
Acute peripheral neuropathy in Hodgkin's disease. Report of a fatal case with histologic features of allergic neuritis
Neurology (Minneap.) 1958, 8 , 7 , p. 575 - 577

46 - CASTAIGNE P. , HUBAULT A.
Diabète insipide et leucémie
Rev. Prat. 1953 , 3 , 26 , p. 1871 - 1872

7 - CASTAIGNE P., BUGE A., ESCOUROLLE R., Mme BERGER B.
La leuco-encéphalopathie multifocale progressive
Presse Med. 1965, 73, 20, p. 1167-1170

8 - CASTAIGNE P., CAMBIER J., ESCOUROLLE R., TANZER J., LECHEVALIER B.
Leptoméningite Hodgkinienne. A propos d'une observation anatomo clinique
Rev. Neurol. Paris 1969, 121, 5, p. 563-570

9 - CASTAN Ph., DEHING J.
Coma révélateur d'une leucose aigue chez un enfant, quinze jours après une vaccination perorale antipoliomyélitique. Etude anatomo-clinique et réflexion sur les lésions cérébrales des leucoses aigues
Acta Neurol. Belg. 1965, 65, 5, p. 349-367

50 - CATTAN A., AMIEL J.L., SCHLUMBERGER J.R., SCHNEIDER M., SCHWARZENBERG L., MATHE G.
Rôle des cellules leucémiques dans l'apparition des phénomènes hémorragiques au cours des leucémies aigues
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1966, 6,5,p. 705-712

51 - CHOLLEY C.
Les localisations neuro-méningées au cours des leucémies
Thèse Paris 1965, n° 92

52 - CLARKE E.
Cranial and intracranial myelomas
Brain 1954, 77, 1, p. 61-81

53 - CLARKE E.
Spinal cord involvement in multiple myelomatosis
Brain, 1956, 79, 2, p. 332-348

54 - COHEN R.J., BOHANNON R.A., WALLERSTEIN R.O.
Waldenström's Macroglobulinemia . A study of ten cases
Amer. J. Med. 1966, 41, 2, p. 274-284

55 - COHEN S.M. , WAXMAN S.
Myasthenia gravis, chronic lymphocytic leukemia and auto-immune hemolytic anemia. A spectrum of thymic abnormalities ?
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1967, 120, p. 717-720

56 - COBRIE J.A., COLEBATCH J.H., RICE M.S., EKERT M.
Central nervous system infiltration in acute childhood leukemia
Proc. Aust. Ass. Neurol. 1968, 5, 2, p. 443-446

57 - CROCKER L.G., LANG G.E.
Cavernous sinus thrombosis mimicked by CNS lymphoma
J.A.M.A. 1966, 195, 1, p. 968-969

68 - CROFT P.B., URICH H., WILKINSON M.
Peripheral neuropathy of sensorimotor type associated with malignant disease
Brain 1967, 90, 1, 31-66

69 - D'AGOSTINO A.N., JARCHO L.W.
A new neuropathy associated with Vincristine (Leurocristine) thérapy
Clinical Reseach 1964, 12, 1, p. 106-106

70 - DARNLEY J.D.
Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia
Neurology (Minneap.) 1962,12, 9, p. 617-623

71 - DAVIES I.J.T.
Solitary myeloma of the skull, causing bilateral exophtalmos
Postgrad. Med. J. 1967, 43, 501, p. 501-503

72 - DAYAN A.D., LEWIS P.D.
Demyelinating neuropathy in macroglobulinemia
Neurology (Minneap.) 1966, 16, 11, p. 1141-1144

73 - DELAPORTE P.
Contribution à l'étude du diabète insipide
Thèse Paris 1968

74 - DELDUCA Jr V., MORNINGSTAR W.A.
Multiple myeloma associated with progressive multifocal leuko-encéphalopathy
J.A.M.A. 1967, 199, 9, p. 671-673

75 - DEL VECCHIO and al.
Cytology of spinal fluid in leukemia
Abstract of paper read before the 11 th annual meeting of the American society of cytology
Colombus - Ohio Nov. 8, 1953, (cité par Skeel)

76 - D' ERMO N., LEVI M.
I Sintomi neurologici nelle emopatie
Leonardo Edizioni Scientifiche 1968- Roma

77 - DEREUX J.F.
Atteinte nerveuse avec réaction méningée révélatrice d'une leucémie lymphoïde
Rev. Neurol. Paris, 1964, 110, 1, p. 53-55

78 - DEVEREUX FORREST
A case of transient paraplegia in Hodgkin's disease
Lancet 1927, 2, 809-810

79 - DICKENMAN R.C., CHASON J.C.
Alterations in the dorsal root ganglia and adjacent nerves in the leukemia, the lymphomas, and multiple myeloma
Amer.J. Path. 1958,34,2, p. 349-362

70 - DJALDETTI M., PINKHAS J., DE VRIES A., KOTT E., JOSHUA H., DOLLBERG L.
Myasthenia gravis in a patient with chronic myeloïd leukemia treated by Busulfan
Blood 1968, 32, 2, p. 336-340

71 - DOLMAN C.L., FURESZ J., MACKAY B.
Progressive multifocal leukoencephalopathy : Two cases with electron microscopic and viral studies
Canad Med Ass J 1967, 97, p.8-12

72 - DONNELLY W.J.
Neurologic syndrome with Hodgkin's disease
Postgrad Med 1967, 47, 2, p. 129-133

73 - DOUMENC J., PROST R.J., SAMAMA M., BOUSSER J.
Anomalies de l'agrégation plaquettaire au cours de la maladie de Waldenström
Nouv Rev Franc Hemat 1966, 6, 5, p. 734-738

74 - DRAGANESCO St., VUIA O., DRAGANESCO N., SEITAN I., STROIA L.
Syndrome de Landry (neurolymphomatose) , apparu pendant une leucose aigue à rémission.
Rev Neurol Paris 1965, 113, 2, p. 155-169

75 - DUC M., DUC M.L., MARCHAL C. , KIFFER B.
Etude par E.M.G. de détection de 7 enfants leucosiques traités par la leurocristine
Ann Med Nancy 1968, 7, p. 505

76 - DUHAMEL G., SULTAN C., VERGOZ D., ANDRE R.
Les localisations à la moelle osseuse de l'amylose dans les dysglobulinémies. Recherche par la fluorescence sur biopsie de moelle
Presse Med 1967, 75, 25, p. 1289-1292

77 - EDGAR R., DUTCHER T.F.
Histopathology of the Bing-Neel syndrome
Neurology (Minneap) 1961, 11, 3, p. 239-245

78 - ENDTZ L.J.
Sur l'origine d'une polyneuropathie dans un cas de macroglobulinémie de Waldenström
Presse Med 1960, 68, 56, p. 2181-2182

79 - EVANS A.E., CRAIG M.
Central nervous system involvement in children with acute leukemia. A study of 921 patients
Cancer 1964, 17, 2, p. 256-258

80 - EVANS A.E., D'ANGIO G.J., MITUS A.
Central nervous system complications of children with acute leukemia. An evaluation of treatment methods
J Pediat 1964, 64, 1, p. 94-96

81 - EVANS F.J., HILTON J.H.B.
Polymyositis associated with acute monocytic leukemia
Canad Med Ass J 1964, 91, p. 1272-1275

82 - FINE R.N., CLARKE R.R., SHORE N.A.
Hyponatremia and Vincristine Therapy. Syndrome possibly resulting from inappropriate antidiuretic hormone secretion
Amer J Dis Child 1966, 112, 3, p. 256-259

83 - FINKEL H.E.
Vincristine therapy
New-York J Med 1967, 67, 18, p. 2474-2478

84 - FLAMENT-DURAND J., BRIHAYE J., PERIER O.J.
Les ramollissements symptomatiques de la moelle épinière
Acta Neurol Belg 1961, 61, p. 265-280

85 - FORGET B.G., SQUIRES J.W., SHELDON H.
Waldenström's macroglobulinemia with generalized amyloidosis.
Arch Intern Med (Chicago) 1966, 118, p. 363-375

86 - FRANTZEN E., HERTZ H., MATZKE J., VIDEBÆK Aa.
Protein studies on cerebrospinal fluid and neurological symptoms in myelomatosis
Acta Neurol Scand 1969, 45, 1, p. 1-17

87 - FREI E., LEVIN R.H., BODEY G.P., MORSE E.E., FREIREICH E.J.
The nature and control of infections in patients with acute leukemia.
Cancer Res 1965, 25, p. 1511-1515

88 - FREIREICH E.J., THOMAS L.B., FREI E., FRITZ R., FORKNER C.
A distinctive type of intracerebral hemorrage associated with " blastic crisis" in patients with leukemia.
Cancer, 1960, 13, 1, p. 146-154

89 - FRENCH J.D.
Plasmocytoma of the hypothalamus. Clinical-Pathological report of a case.
J Neuropath Exp Neurol 1947, 6, p. 265-270

90 - FRIGUGLIETTI D.J., ZORLINI G., BRAGA F., DOS REIS FILHO I., BEI A., RAMOS Jr J., PIO DA SILVA M., DOS REIS J.B.
Neuroleucemias
Hospital (Rio) 1965, 67, 4, p. 745-759

91 - FROMENT J., CROIZAT P., MASSON R.
Des compressions radiculo-médullaires dans la granulomatose maligne.
J Med Lyon 1938, 2, p. 71-87

92 - GADRAT J., BOULARD C., MONNIER J., BERNARDET P., BOURSE R. PASTERNAC A.
Tumeurs cutanées, croissance dysharmonique et accélérée, manifestations neurologiques, au cours d'une lymphoblastomatose alleucémique chez un garçon de 15 ans.
J Med Bordeaux 1964, 141, 9, p. 1269-1276

93 - GAELEN L.H., LEVITAN S.
Solitary intracranial metastasis by Hodgkin's disease.
Arch Intern Med (Chicago) 1967, 120, 6, p. 740-745

94 - GARCIN R., GRUNER J., TINEL G.
Sur un cas de neurolymphomatose humaine. Etude anatomo-clinique
Rev Neurol Paris, 1953, 88, 2, P. 81-92

95 - GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P.
Forme névritique de la macroglobulinémie de Waldenström.
Bull Soc Med Hop Paris 1958, 74, 24-25, p. 562-573

96 - GARCIN R., LEWIN J.
Protéines anormales du sérum et du liquide céphalo-rachidien dans un cas de macroglobulinémie. Répercussion sur la réaction du benjoin colloïdal.
C R Soc Biol (Paris) 1958, 152, p. 1692-1695

97 - GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P., ENDTZ L.J.
Forme névritique de la macroglobulinémie de Waldenström (à propos d'une nouvelle observation).
Le Sang 1960, 31, 5, p. 441-445

98 - GAVRILESCU K., PAPAKRIVOPOULOS A.
IgG Myeloma in cerebrospinal fluid with a total protein of 32 mg/100 ml.
Brit Med J 1967, 4, p. 156-157

99 - GAYRAL M.L., PINEL P.
Syndrome de Guillain-Barré prodromique de macroglobulinémie de Waldenström.
Rev Neurol Paris 1967, 117, 5, p. 650 - 650

100 -GENDELMAN S., RIZZO F., MONES R.J.
Central nervous system complications of leukemic conversion of the lymphomas.
Cancer 1969, 24, 4, p. 676-682

101 - GIARD P., ROUTIER G., CHOTEAU Ph., COUSIN Ph.
Neuropathies périphériques au cours des hémopathies malignes. A propos de 4 observations.
J Sci Med Lille 1966, 84, 1, p. 23-28

102 - GIBBERD F.B., GAVRILESCU K.
A familial heuropathy associated with a paraprotein in the serum, cerebrospinal fluid, and urines.
Neurology (Minneap) 1966, 16, 2, p. 130-134

103 - GOODMAN L.S., GILMAN A.
The pharmalogical basis of therapeutics.
The Mac Millan Company . 1965, (Third Edition). New-York.

104 - GOTHAM J.E., WEIN H., MEYER J.S.
Clinical studies of neuropathy due to macroglobulinemia
(Waldenström's syndrome)
Canad Med Ass J 1963, 89, 16, p. 806-809

105 - GOTTSCHALK P.G., DYCK P.J., KIELY J.M.
Vinca alkaloid neuropathy : Nerve biopsy studies in rats and in man.
Neurology (Minneap) 1968, 18, 9, p. 875-882

106 - GRAVELEAU J., POURQUET P., MORIN M.
Manifestations neurologiques parahodgkiniennes. Deux observations anatomo-cliniques.
Bull Soc Med Hop Paris 1960, 76, 26-27, p. 1022-1032

107 - GUPTA S.P., PRABHAKAR B.R.
Peripheral neuropathy and solitary myeloma.
Brit Med J 1965, 2, p. 1004-1004

108 - HAGHBIN M., ZUELZER W.W.
A long-term study of cerebrospinal leukemia.
J Pediat 1965, 67, 1, p. 23-28

109 - HAMRE L., BRULAND H.
Intracranial plasmocytoma with terminal dissemination.
Acta Path Microbiol Scand 1960, 49, 1, p. 21-29

110 - HARDISTY R.M., NORMAN P.M.
Meningeal leukemia.
Arch Dis Child 1967, 42, 224, p. 441-447

111 - HAYNAL A., REGLI F.
Neurologische symptome bei morbus Hodgkin.
Schweiz Med Wschr 1964, 94, 43, p. 1515-1518

112 - HENSON R.A.
Neuromuscular disorders associated with malignant disease.
In WALTON " Disorders of voluntary muscle" p. 639-652

113 - HERBEUVAL R., GUERCI O., CHARLES J.M., COMBEBIAS J.F.
Syndrome neuro-musculaire complexe au cours d'une leucose lymphoïde chronique. Responsabilité probable de la leurocristine.
Ann Med Nancy 1966, 5, p. 837-842

114 - HERSH E.M., BODEY G.P., NIES B.A., FREIREICH E.J.
Causes of death in acute leukemia. A ten-year study of 414 patients from 1954-1963.
J.A.M.A. 1965, 193, p. 105-109

115 - HESSELVIK M.
Neuropathological studies on myelomatosis.
Acta Neurol Scand 1969, 45, 1, p. 95-108

116 - HEYN R.M., BEATTY Jr E.C., HAMMOND D., LOUIS J., PIERCE M., MURPHY M.L., SEVERO N.
Vincristine in the teatment of acute leukemia in children.
Pediatrics 1966, 38, 1, p. 82-91

117 - HILDEBRAND J., COËRS C.
Etude clinique,histologique et électrophysiologique des neuropathies associées au traitement par la Vincristine.
Europ J Cancer 1965, 1, p. 51-58

118 - HOERNI B., VITAL Cl.
Les manifestations nerveuses des leucémies aigues.
La France Médicale 1968, 31, 6, p. 285-290

119 - HORE B.D.
Myopathy developing in a case of Hodgkin's disease.
Brit Med J 1966, 1, 5496, p. 1154-1154

120 - HORWICH L., BUXTON P.H., RYAN G.M.S.
Cerebellar degeneration with Hodgkin's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatr 1966, 29, 1, p. 45-51

121 - HUTCHINSON E.C. , LEONARD B.J., MUDSLEY C., YATES P.O.
Neurological complications of the reticuloses.
Brain 1958, 81, 1, p. 75-92

122 - HYMAN C.B., BOGLE J.M., BRUBAKER C.A., WILLIAMS K.,HAMMOND D.
Central nervous system involvement by leukemia in children.
I - Relationship to systemic leukemia and description of clinical and laboratory manifestations.
BLOOD 1965, 25, 1, p. 1-12

123 - HYMAN C.B., BOGLE J.M., BRUBAKER C.A., WILLIAMS K., HAMMOND D.
Central nervous system involvement by leukemia in children.
II - Therapy with intrathecal methotrexate.
Blood 1965, 25, 1, p. 13-22

124 - IMHOF J.W., BARS H., VERLOOP M.C.
Clinical and hæmatological aspects of macroglobulinæmia Waldenström.
Acta Med Scand 1959, 163, 5, p. 349-366

125 - IRIARTE P.V., HANNIAN J., CORTNER J.A.
Central nervous system leukemia and solid tumors of chilhood.
Treatment with 1,3 bis (2 - chlorethyl) 1-nitrosourea(BCNU).
Cancer 1966, 19, 9, p. 1187-1194

126 - IZARN P.
Les anomalies de l'hémostase au cours des hémopathies malignes.
Nouv Rev Franc Hemat 1966, 6, 5, p. 700-705

127 - IZARN P., PALEIRAC G., ROBINET M.
La fonction thromboplastique plaquettaire au cours des dysglobulinémies.
Nouv Rev Franc Hemat 1966, 6, 5, p. 729-733

128 - JANOTA I.
Malignant lymphoma cells in the cerebrospinal fluid.
Lancet 1964, 2, p. 677-678

129 - JANOTA I.
Involvement of the nervous system in malignant lymphoma in Nigeria.
Brit J Cancer 1966, 20, p. 47-61

130 - JONES A.
Transient radiation myelopathy (with reference to Lhermitte's sign of electrical paresthesia).
Brit J Radiol 1964, 37, 442, p. 727-744

131 - JOSSO F., BOUSSEN M., PROUWARTELLE O., PIGUET H., SULTAN Y., BOUSSER J.
Anomalies complexes de la coagulation dans deux cas de maladie de Kahler avec syndrome hémorragique. Signification du déficit en facteur Stuart au cours du myélome.
Nouv Rev Franc Hemat 1966, 6, 5, p. 739-744

132 - KANE A. (Charles)
Neurological complications in patients with lymphomas .
Rev Neuropsiquiat 1965, 28, 1, p. 27-45

133 - KAPPERS J.A.
Structural and fonctionnal changes in the telencephalic choroïd plexus during human ontogenesis.
In WOLSTENHOLME G.E.W., and O'CONNOR, CURLIE M. : Ciba Foundation Symposium on the cerebrospinal fluid : production, circulation and absorption.
Boston-Little, Brown and Company-1958 - (cité par NIERI)

134- KARIMI-NEJAD A., FROWEIN R.A., BACHMANN K.D., MÜLLER W.
Mennigosis leucaemica . Indikation Zur operativen Entlastung.
Deutsch Z Nervenheilk 1967, 191, 1, p. 22-38

135 - KATSILABROS L.
La forme méningée de la maladie de Hodgkin.
Rev Med Moyen Orient 1967, 24, 2, p. 114-115

136 - KAUFMAN G.
Hodgkin's disease involving the central nervous system.
Arch Neurol (Chicago) 1965, 13, 5, p. 555-558

137 - KISSEL P. RAUBER G., SCHMITT Y., SAPELIER J., MARCHAL Cl., BARRUCAND D.
Deux observations anatomo-cliniques d'hémopathies à manifestations neurologiques.
Ann Med Nancy 1964, 3, p. 1169-1176

138 - KLEINKNECHT D., JACQUILLAT C., WEIL M., NAJEAN Y., TANZER J., BOIRON M., BERNARD J.
Les accidents neurologiques centraux de la Vincristine.
Nouv Rev Franc Hemat 1967, 7, 1, p. 132-136

139 - KNISLEY R.E.
Hypercalcemia associated with leukemia.
Arch Intern Med (Chicago) 1966, 118, p. 14-16

140 - KOLAR O., ZEMAN W.
Spinal fluid cytomorpholgy. Description of apparatus, technique and findings.
Arch.Neurol (Chicago) 1968, 18, 1, p. 44-51

141 - KRAMER W.
Plasmocytoma of the brain in Kahler's disease (multiple myeloma).
Acta Neuropath (Berlin) 1963, 2, 5, p. 438-450

142 - KREINDLER A., MACOVEI-PATRICHI M.
RECurrent cranial nerve palsies of dysglobulinæmia origin.
J Neurol Sci 1968, 6, 1, p. 117-123

143 - KRISTENSSON K., MOLIN B., SOURANDER P.
Delayed radiation lesions of the human spinal cord. Report of five cases.
Acta Neuropath (Berlin) 1967, 9, p. 34-44

144 - KWAAN H.C., PIERRE R.V., LONG D.L.
Meningeal involvement as first manifestation of acute myeloblastic transformation in chronic granulocytic leukemia.
Blood 1969, 33, 2, p. 348-352

145 - LABAUGE R., IZARN P., CASTAN P.
Les manifestations nerveuses des hémopathies.
Rapport de neurologie présenté au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française- LXI e session- Masson 1963

146 - LAMPKIN B.C., HIGGINS G.R., HAMMOND D.
Absence of neurotoxicity following massive intrathecal administration of Methotrexate. Case Report.
Cancer 1967, 20, 10, p. 1780-1781

147 - LANG G., RICHTER H.H., MARKET J.
Zur Manifestation des großfollikulären lymphoblastom im Knochen und Zentralnerven system.
Deutsch Z Nervenheilk 1967, 191, 2, p. 142-157

148 - LASCELLES R.G., BURSTON J.
Hodgkin's disease. Disease presenting with symptoms of cranial nerve involvement.
Arch Neurol (Chicago) 1962, 7, 4, p. 359-364

149 - LE BOURHIS J., FEVE J.R., BESANÇON C., Melle LEROUX (M.J.)
Neuropathie périphérique avec infiltration amyloïde des nerfs au cours d'une macroglobulinémie de Waldenström.
Rev Neurol Paris, 1964, 111, 5, p. 474-478

150 - LEBOVITZ(H.E.)
Endocrine-metabolic syndromes associated with neoplasms.
In BRAIN and NORRIS : " the remote effects of Cancer on the Nervous System". p. 104-111

151 - LEMIERRE A., AUGIER P.
Localisations vertébrales au cours d'une lympho-granulomatose maligne. Luxation de la colonne cervicale avec brusque compression de la moelle.
Ann Anat Path Paris 1931, 7 bis, p. 916-922

152 - LENG-LEVY J., AUBERTIN J., LENG B., MAGENDIE P., MARION J., WARIN J.F.
Exophtalmie maligne bilatérale inaugurale d'une leucose aigue.
Annales de Médecine Interne 1969, 120, 5, p. 373-377

153 - LHERMITTE J., TRELLES J.O.
Neurolymphomatose périphérique humaine.
Presse Med 1934, 42, 15, p. 289-292

154 - LOGOTHETIS J., SILVERSTEIN P., COE J.
Neurologic aspects of Waldenström's macroglobulinemia. Report of a case.
Arch Neurol (Chicago) 1960, 3, p. 564-573

155 - LOGOTHETIS J.
Neurologic manifestations in macroglobulinemia and cryoglobulinemia.
Rev Neuropsiquiat 1965, 28, 1, p. 10-23

156 - LOGOTHETIS J., KENNEDY W.R., ELLINGTON A., WILLIAMS R.C.
Cryoglobulinemic neuropathy. Incidence and clinical characteristics.
Arch Neurol (Chicago) 1968, 19, 4, p. 389-397

157 - LOO H., ZITTOUN R.
Intoxication aigue à forme comateuse par la Vincristine.
Gazette Médicale de France 1969, 76, 13, p. 2693-2698

158 - LORENTZ de MAAS (A.M.)
Syndrome de Landry dans un cas de leucémie.
Rev Neurol 1951 , 85, p. 306- 310

159 - LOUIS-BAR D.
Sur les manifestations cérébrales de la lymphogranulomatose maligne et le problème de l'encéphalite lymphogranulomateuse.
Journal belge de Neurologie et de Psychiatrie, 1947, 47, 12, p. 703-728

60 - LOURIA D.B., HENSLE T., ARMSTRONG D., COLLINS H.S., BLEVINS A., KRUGMAN D., BUSE M.
Listeriosis complicating malignant diseases.
Ann Intern Med 1967, 67, 2, p. 261-281

61 - Mc CALLISTER B.D., BAYRD E.D., HARRISON E.G., Mc GUCKIN W.F.
Primary macroglobulinemia. Review with a report on thirty-one cases and notes on the value of continous chlorambucil therapy.
Amer J Med 1967, 43, 3, p. 394-434

62 - MAC DOUGALL R.W.A.
Neurological complications of acute leukemia in an adult.
J Neurol Sci 1964, 1, p. 291-297

63 - Mc LEOD J.G., PENNY R.
Vincristine neuropathy : an electrophysological and histological study.
J Neurol Neurosurg Psychiat 1969, 32, p. 297-304

64 - MALTER I.J., GROSS S., TEREE T.M.
Diabetes insipidus complicating acute lymphocytic leukemia.
Amer J Dis Child 1969, 117, 2, p. 228-230

65 - MANCALL E.L., ROSALES R.K.
Necrotizing myelopathy associated with visceral carcinoma.
Brain 1964, 87, 4, p. 639-656

66 - MANNES P., DERRIKS R., DALPORTE F., DEMEES J.
Maladie de Hodgkin à forme de tumeur isolée du médiastin antérieur avec neuropathie sensitive de Denny-Brown.
Lille Med 1965, 10, 2, p. 111-115

67 - MARIN O.(S.M.), OCHOA J. (M.), MONTENEGRO H. (A.)
Complicaciones neurológicas de la macroglobulinemia de Waldenström.
Acta Neurol Lat Amer 1965, 11, 4, p. 403-412

68 - MARSHALL R.J., MALONE R.G.S.
Cryoglobulinemia with cerebral purpura.
Brit Med J 1954, 2, p. 279-280

69 - MARSHALL G., ROESSMANN U., VAN DEN NOORT S.
Invasive Hodgkin's disease of Brain. Report of two new cases and review of American and European literature with clinical-pathologic correlations.
Cancer 1968, 22, 3, p. 621-630

70 - MASERA G., CARNELLI V.
Complicanze a carico del sistema nervoso centrale nella leucemia acuta dell' infanzia.
Minerva Pediat 1969, 21, 1, p. 22-28

1 - MATHE G., SCHNEIDER M., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., CATTAN A., SCHLUMBERGER J.R., GRACIA O.
Les alcaloïdes de la Vinca Rosea (vincaleucoblastine, leurocristine, leurosine) dans le traitement des leucémies et hémato-sarcomes.
Exerpta Med (Amst) Int. Congr. Ser. 1966, 106, p. 85-96

2 - MATHE G., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., AMIEL J.L., CATTAN A. SCHLUMBERGER J.R.
Etudes surl'évolution et le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique.
Bull Soc Med Hop Paris 1966, 117, 8, p. 711-734

3 - MATZKE J., CLAUSEN J., GÜTTLER F.
The significance of paraproteinemia in patients with primary neurological symptoms.
Acta Neurol Scand 1964, 40, 3, p. 269-284

4 - MEDOC J., RODRIGUEZ B., RODRIGUEZ JUANOTENA J.
Mieloma meningeo
An Fac Med Montev 1961, 46, 3-4, p. 82-92

5 - MICHON P., LARCAN A., STREIFF F.
Neuropathies dysglobulinémiques.
Rev Neurol Paris 1959, 100, 1, p. 27-40

6 - MOENE Y., TOMASI M., THIVOLET J., LAPRAS Cl.
Crytococcose du névraxe. Complication terminale d'une maladie de Hodgkin traitée par la vincaleucoblastine.
Lyon Med 1968, 219, 7, p. 511-523

7 - MONTEVERDE D.A., MORGENFELD M.C., SOMOZA M.J., BOMCHIL G., CABRINI R.L.
Manifestations neurologiques de la macroglobulinémie de Waldenström.
Rev Neurol Paris 1966, 115, 6, p. 1029-1049

8 - MOORE E.W., THOMAS L.B., SHAW R.K., FREIREICH E.J.
The central nervous system in acute leukemia. A post-mortem study of 117 consecutive cases with particular reference to hemorrhage, leukemic infiltrations and the syndrome of meningeal leukemia.
Arch Intern Med (Chicago) 1960, 105, p. 451-468

9 - MOOSSY J., WILSON C.B.
Solitary intracranial plasmacytoma.
Arch Neurol (Chicago) 1967, 16, 2, p. 212-216

10 - MORESS G.R. , D' AGOSTINO A.N., JARCHO L.W.
Neuropathy in lymphoblastic leukemia treated with vincristine.
Arch Neurol (Chicago) 1967, 16, 4, p. 377-384

181 - MORIN A., GRAVELEAU J., PEROL R., SCHIMTEL H., TESTARD R.
Les manifestations cérébrales du myélome plasmocytaire.
Sem Hop Paris 1958, 34, 52, p. 2663-2669

182 - MORLEY J.B., SCHWIEGER A.C.
The relation between chronic polyneuropathy and ostéosclerotic myeloma.
J Neurol Neurosurg Psychiat 1967, 30, 5, p. 432-442

183 - MORROW G.W., PEASE G.L., STROBEL C.F., BENNETT W.A.
Terminal phase of chronic myelogenous leukemia.
Cancer 1965, 18, 3, p. 369-374

184 - MOULINIER J., SERVANTIE X., MESNIER F.
Les effets thérapeutiques de la plasmaphérèse dans la maladie de Waldenström.
J MED Bordeaux 1967, 144, 9, p. 1295-1300

185 - NAYRAC P., ARNOTT G., LELIEVRE-LALLIGIER A., GOSSELIN B., DUPONT A., RAEZ-DELFORGES Th., JOMIN M.
Neuropathie complexe à rechutes avec pleïocytose et taux élevé d'albumine dans le L.C.R. au cours de l'évolution d'une cryptoleucose : observation anatomo-clinique.
Lille Med 1967, 12, 9, p. 1205-1211

186 - NEHIL J., Melle AURIOL M.
Manifestations neurologiques des leucoses (à propos de 4 observations anatomo-cliniques).
Rev Neurol Paris 1963, 109, 5, p. 551-554

187 - NELSON J.S., WOOLSEY R.M., BROUN G.O.
Cortical degeneration associated with myeloma and dementia.
J Neuropath Exp Neurol 1966, 25, 3, p. 489-497

188 - NICK J., CONTAMIN F., BRION S., GUILLARD A., Mme GUIRAUDON
Macroglobulinémie de Waldenström avec neuropathie amyloïde.
Observation anatomo-clinique.
Rev Neurol Paris 1963, 109, 1, p. 21-30

189 - NIERI R.L., BURGERT Jr E.O., GROOVER
Central Nervous system complications of leukemia. Subject review
Mayo Clin Proc 1968, 43, 1, p. 70-79

190 - NIES B.A., MALAGREN R.A., CHU E.W., DEL VECCHIO P.R., THOMAS L.B FREIREICH E.J.
Cerebrospinal fluid cytology in patients with acute leukemia.
Cancer 1965, 18, p. 1385-1391

191 - NIES B.A., THOMAS L.B., FREIREICH E.J.
Meningeal leukemia. A Follow-up study.
Cancer 1965, 18, 5, p. 546-553

192 - NIES B.A., BODEY G.P., THOMAS L.B., BRECHER G., FREIREICH E.J
The persistence of extramedullary leukemic infiltrates during bone marrow remission of acute leukemia.
Blood 1965, 26, 2, p. 133-141

193 - NIEZABITOWSKI A.
Morphologische Veränderungen des Zentralnervensystems bei Leukämien.
Virchow Arch Path Anat 1967, 343, 1, p. 81-82

194 - NOBLER M.P.
Mental nerve palsy in malignant lymphoma.
Cancer 1969, 24, 1, p. 122-127

195 - NORRIS F.H. Jr, ENGEL W.K.
Carcinomatous amyotrophic lateral sclerosis.
In Brain et Norris : " The remote effects of Cancer on the nervous system". p. 24-34

196 - ORSINI A., RAYBAUD Cl., PERRIMOND H., BOYER G.
Localisations neuro-méningées des leucoses chez l'enfant.
Marseille Med 1968, 105, 1, p. 15-21

197 - PALLIS C.A., LOWIS S., MORGAN R.L.
Radiation myelopathy.
Brain 1961, 84, 3, p. 460-479

198 - PEARSON C.M.
Polymyositis and related disorders.
In WALTON : " Disorders of voluntary muscle ". p. 501-539

199 - PETERS H.A., CLATANOFF D.V.
Spinal muscular atrophy secondary to macroglobulinemia. Reversal of symptoms with chlorambucil therapy.
Neurology (Minnap) 1968, 18, 2, p. 101-108

200 - PHAIR J.P., ANDERSON R.E., NAMIKI H.
The central nervous system in leukemia.
Ann Intern Med 1964, 61, 5, p. 863-875

201 - POCHEDLY C.
Unusual manifestations of chronic granulocytic leukemia in a child.
Cancer 1969, 24, 5, p. 1017-1020

202 - POURQUET P.
Neuropathies périphériques et myélopathies paranéoplasiques et para-hodgkiniennes.
Paris 1960, n590, 173p(Thèse)

203 - POWLES R.L., MALPAS J.
Guillain-Barré Syndrome associated with chronic lymphatic leukemia.
Brit Med J 1967, 3, 286-287

204 - RALL D.P.
Experimental studies of the blood- brain barrier.
Cancer Res 1965, 25, p. 1572-1577

205 - REAGAN T.J., THOMAS J.E., COLBY Jr M.Y.
Chronic progressive radiation myelopathy. Its clinical aspect and differential diagnosis.
J.A.M.A. 1968, 203, p. 106-110

206 - RENDU G.
La lymphose. Contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde, et de ses formes dégradées. D'après 100 observations.
Thèse Lyon 1953- 1954, n° 95

207 - REVOL L. , CREYSSEL R.
Manifestations cliniques des cryoglobulinémies.
Rev Prat 1968, 18, 11, p. 1717-1724

208 - REVOL L., LACROIX P.R., CROIZAT P.
Contribution à l'étude des manifestations neurologiques au cours des leucémies.
J Med LYon 1963, n° 1034, p. 1007-1036

209 - REWCASTLE N.B.
Subacute cerebellar degeneration with Hodgkin's disease.
Arch Neurol (chicago) 1963, 9, p. 407-413

210 - REWCASTLE N.B., TOM M.I.
Non-infectious granulomatous- angiitis of the nervous system associated with Hodgkin's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiat 1962, 25, p. 51-58

211 - RICHARDSON Jr E.P.
Progressive multifocal leukoencephalopathy.
In BRAIN and NORRIS : " the Remote effects of cancer on the nervous system." New-York Grune et Stratton 1965, p. 6-16

212 - RICHTER R.B., MOORE R.Y.
Non-invasive central nervous system disease associated with lymphoïd tumors.
Johns Hopkins Med J 1968, 122, p. 271-283

213 - RIESELBACH R.E., MORSE E.E., RALL D.P., FREI E., FREIREICH E.J
Intrathecal aminopterin therapy of meningeal leukemia.
Arc Intern Med (Chicago) 1963, 111, 5, p. 620-630

214 - ROHMER F., MENGUS M., BUCHHEIT F.
Neuropathie paranéoplasique à type de syndrome de Guillain-Barré chez un malade atteint de myélome solitaire.
Rev Otoneuroophtal 1962, 34, 2, p. 97-107

215 - ROSEAU E.
Les fausses hypoglycémies au cours des leucémies.
Presse Med 1962, 70, 15, p. 749-749

216 - ROSENBLUM W.I., ASOFSKY R.M.
Malfunction of cerebral microcirculation in macroglobulinemic mice. Relationship to increased blood viscosity.
Arch Neurol (Chicago) 1968, 18, 2, p. 151-159

217 - ROSENZWEIG A.I., KENDALL J.W.
Diabètes insipidus as a complication of acute leukemia.
Arch Intern Med (Chicago) 1966, 117, p. 397-400

218 - ROSMAN N.P., KAKULAS B.A., RICHARDSON E.P.
Central pontine myelinolisis in a child with leukemia.
Arch Neurol (Chicago) 1966, 14, p. 273-280

219 - ROTHMAN A.R., CARBONE P.P., RIESELBACH R., FREIREICH E.J.
Paper electrophoresis of cerebrospinal fluid proteins in patients with meningeal leukemia.
Cancer 1964, 17, 6, p. 798-802

220 - ROUQUES L.
Les complications nerveuses des leucémies.
Annales de Médecine 1946, 47, 2, p. 152-196

221- ROUZAUD M., GOUAZE A., LE CHEVALLIER P.L.
Paraplégies par tumeurs épidurales au cours de la maladie de Hodgkin. (A propos de deux observations dont l'une avec "thrombose" de l'artère centrale de la rétine).
Rev otoneuroophtal 1960, 32, 8, p. 469-474

222 - RUBIN P., POULTER C.A.
Spinal cord decompression of epidural lymphomas by rapid high doses of irradiation alone.
Radiol Clin N Amer 1968, 6, 1, p. 106-109

223 - SAGERMAN R.H., CASSADY J.R., CHANG C.H.
Radiation therapy for intracranial lymphoma.
Radiology 1967, 88, 3, p. 552-554

224 - SANDLER S.G., TOBIN W., HENDERSON E.S.
Vincristine- induced neuropathy : a clinical study of fifty leukemic patients.
Neurology (Minneap) 1969, 19, 4, p. 367-374

225 - SARIC R., MOREAU F., TIGNOL J.
Neuropathie précédent de loin une maladie de Waldenström : effet du traitement prolongé par le Melphalan.
J Med Bordeaux 1967, 144, 9, p. 1301-1311

226 - SCHLESINGER A.S., DUGGINS V.A., MASUCCI E.F.
Peripheral neuropathy in familial primary amyloïdosis.
Brain 1962, 85, 2, p. 357-370

227 - SCHMITT F.O., SAMSON Jr F.E.
Neuronal fibrous proteins.
Neurosci Res Prog Bull 1968, 6, 2, p. 113-219

228 - SCHNEIDER
Les infections bactériennes et fungiques au cours des leucémies aigues.
Sem Hop Paris 1967, 43, 7, 438, 440

229 - SCHOCHET S.S., LAMPERT P.W., EARLE K.M.
Neuronal changes induced by intrathecal vincristine sulfate.
J Neuropath Exp Neurol 1968, 27, 4, p. 645-659

230 - SCHOTT B., COTTE L., TOMASI M.
Ramollissement spinal postérieur en D7-D8 par myélome osseux plasmocytaire en D11- L1.
Rev Neurol Paris, 1959, 101, 1, p. 16-27

231 - SCHWAB R.S., WEISS S.
The neurologic aspect of leukemia.
Amer J Med Sci 1935, 189, 6, p. 766-778

232 - SEIL F.J., LAMPERT P.W.
Neurofibrillary tangles induced by vincristine and vinblastine sulfate in central and peripheral neurons in vitro.
Exp Neurol 1968, 21, 2, p. 219-230

233 - SELINGMANN M., BASCH A.
Macroglobulinémie de Waldenström.
Rev Prat 1968, 18, 11, p. 1695-1708

234 - SELINGMANN M., SCHAISON G., TANZER H.
Les localisations neuro-méningées des leucémies aigues de l'enfant.
Les Entretiens de Bichat-Médecine 1965, p. 381-386

235 - SHAFAR J.
Brill- Symmer's disease presenting as multiple symmetrical péripheral neuropathy.
Lancet 1965, 2, p. 470-471

236 - SHAPIRO P.F.
Changes of the spinal cord in Hodgkin's disease. Report of two cases , with an unusual skin manifestation in one.
Archives of Neurology and Psychiatry 1930, 24, 3, p. 509-524

237 - SHELANSKI M.L., WISNIEWSKI H.
Neurofibrillary degeneration induced by vincristine therapy.
Arch Neurol (Chicago) 1969, 20, 2, p. 199-206

238 - SHY G.M., SILVERSTEIN I.
A study of the effects upon the motor unit by remote malignancy.
Brain 1965, 88, 3, p. 515-528

39 - SIGUIER F., GODEAU P., GAUTIER J.C., BARBIZET J., LEVY R., BINET J.L.
A propos d'un cas de neuropathie avec cryoglobulinémie.
Bull Soc Med Hop Paris 1964, 115, 11, p. 971-983

0 - SILVERSTEIN A. , DONIGER D.E.
Neurologic complications of myelomatosis.
Arch Neurol (Chicago) 1963, 9, 5, p. 534-544

1 - SIMPSON J.A.
Myasthenia Gravis and myasthenic syndromes.
In WILTON : " Disorders of voluntary muscle ". p. 541-578

2 - SKEEL R.T., YANKEE R.A., HENDERSON E.S.
Meningeal leukemia. Two simple methods for rapid detection of malignant cells in spinal fluid.
J.A.M.A. 1968, 205, 12, p. 863-865

3 - SLATER L.M., WAINER R.A., SERPICK A.A.
Vincristine neurotoxicity with hyponatremia.
Cancer 1969, 23, 1, p. 122-125

4 - SLOTWINER P., SONG S.K., ANDERSON P.J.
Spheromembranous degeneration of muscle induced by vincristine.
Arch Neurol (Chicago)) 1966, 15, p. 172-176

5 - SMITH E., KOCHWA S., WASSERMAN L.R.
Aggregation of IgG globulin in vivo.
I - the hyperviscosity syndrome in multiple myeloma.
Amer J Med 1965, 39, 1, p. 35-48

6 - SMITH B.
The myenteric plexus in drug-induced neurpathy.
J Neurol Neurosurg Psychiat 1967, 30, p. 506-510

7 - SOHN D., VALENSI Q., MILLER S.P.
Neurologic manifestations of Hodgkin's disease. Intracerebral Hodgkin's granuloma.
Arch Neurol (Chicago) 1967, 17, 4, p. 429-436

8 - SOLOMON A.
Neurological manifestations of macroglobulinemias.
in BRAIN et NORRIS : " the remote effets of cancer on the nervous system". p. 112-124

9 - SOLOMON A., FAHEY J.L.
Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia.
Ann Intern Med 1963, 58, 5, p. 789-800

0 - SOMER T.
The viscosity of blood, plasma, and serum in dys-and paraproteinemia.
Acta Med Scand 1966, 180, supplementum 456

251 - SPITTLE M.F.
Inappropriate anti-diuretic hormone secretion in Hodgkin disease.
Postgrad Med J 1966, 42, 490, p. 523-525

252 - SULLIVAN M.P.
Leukemic infiltration of meninges and spinal nerve roots.
Pediatrics 1963, 32, 1, p. 63-72

253 - TALMANT J.C., COLLET A., SARTRE R., DESCUNS P.
Les hémorragies du SNC au cours des leucoses aigues.
Sem Hop Paris 1967, 43, 65, p. 3022-3026

254 - TANZER J., SCHAISON G., LEVY D., JACQUILLAT Cl., WEIL M., BOIRON M.
Les localisations sous-arachnoïdiennes des leucémies aigues.
Actualités hématologiques 2ème série MASSON Paris 1968
p. 20-33

255 - TASHIMA C.K., CALA R.G., THOMAS W.
Symptomatic hypoglycemia in terminal leukemia.
J.A.M.A. 1968, 204, 5, p. 399-400

256 - TEILLET F., SCHWEISGUTH O.
La maladie de Hodgkin chez l'enfant. Etude de 72 observations personnelles.
Arch Franc Pediat 1968, 25, p. 313-330

257 - THEOLOGIDES A., OSTERBERG K., KENNEDY B.J.
Cerebral toxoplasmosis in multiple myeloma.
Ann Intern Med 1966, 64, 5, p. 1071-1074

258 - THIES H., KIEFER H., NOETZEL H.
Die neurologischen Komplikationen bei maligner lymphogranulomatose.
Deutsch Med Wschr 1961, 86,
- n° 40 p. 1908-1917
- n° 41 p. 1952-1956

259 - THIRY S., STEENEBRUGGEN A., HOTERMANS J.M., HERVE Ph., STASSEN P
Destruction complète du corps de l'axis par un myéloplasmocytome. Résection par voie trans-orale et reconstitution du corps vertébral par un greffon osseux. Présentation du malade deux ans après l'intervention.
Neuro-Chirurgie 1968, 14, 7, p. 799-808

260 - THOMAS L.B.
Pathology of leukemia in the brain and meninges : post-mortem studies of patients with acute leukemia and of mice given inoculations of $L1210$, leukemias.
Cancer Res 1965, 25, 1555-1571

261 - THOMSON R.W., DEMARDO G.L.
Therapeutic response of intracranial Hodgkin's disease documented by brain scanning.
Cancer 1969, 24, 5, p. 981-984

262 - TOBIN W.E., SANDLER G.
Depression of muscle spindle function with vincristine.
Nature (London) 1966, 212, p. 90-91

263 - TODD I.D.H.
Intracranial lesions in Hodgkin's disease.
Proc Roy Soc Med 1967, 60, 8, p. 734-736

264 - TOMMASI M., REVOL L., SCHOTT B., LESBROS F.
Macroglobulinemie de Waldenström. Lesions du système nerveux central.
Ann. Anat Path Paris 1966, 11, 3, p. 309-314

265 - TURINESE ..., BATTISTIN L.
Sulla polinevrite para-Hodgkiniene.
Riv Pat Nerv Ment 1966, 87, 6, p. 580-595

266 - TYLER R.
Spinal fluid alcohol in yeast meningitis.
Amer J Med Sci 1956, 232, p. 560-561

267 - ULRICH J., MULLER P.
Neurologische komplikationen der leukämien. Befall des peripheren nervensystems und der meningen bei einem fall von chronischer lymphatischer leukose.
Schweiz Med Wschr 1968, 98, 15, p. 580-584

268 - URECHIA C.I., GOIA I.
Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose de la moelle.
Presse Med 1927, 35, 12, p. 179-181

269 - UY Q.L., MOEN T.H., JOHNS R.J., OWENS A.H.
Vincristine neurotoxcity in rodents.
Johns Hopkins Med J 1967, 121, 5, p. 349-360

270 - VANDERHAEGEN J.J., PERIER O.
Leuco-encéphalite mutlifocale progressive. Mise en évidence de particules virales par la microscopie électronique.
Acta Neurol Belg 1965, 65, 10, p. 816-837

271 - VAVRA J.
Porphyria and neoplasms.
in BRAIN and NORRIS : " the Remote effects of cancer on the nervous system". p. 172-184

272 - VERITY G.L.
Neurologic manifestations and complications of lymphoma.
Radiol Clin N Amer 1968, 6, 1, p. 97-109

273 - VIALA J.J., REVOL L., DE ROUGEMONT J., TOMASI M., MANUEL Y. JOUVENCEAUX A., THOUVEREZ J.P.
Maladie myélomateuse avec manifestations cérébrales prédominantes, dysglobulinémie hémorragique et hyperviscosité sanguine considérable.
Lyon Med 1963, 210, 28, p. 53-74

274 - VICTOR M.
The effects of nutritional deficiency on the nervous system. A comparison with the effects of carcinoma.
in BRAIN and NORRIS : " the Remote effects of cancer on the nefvous system ". p. 134-161

275 - VICTOR M. , BANKER B.Q., ADAMS R.D.
the neuropathy of multiple myeloma .
J Neurol Neurosurg Psychiat 1958, 21, p. 73-88

276 - VIETZKE W.M., GELDERMAN A.H., GRIMLEY P.M., VALSAMIS M.P.
Toxoplasmosis complicating malignancy . Experience at the National Cancer Institute.
Cancer 1968, 21, 5, p. 816-827

277 - VIGNALOU J., MALLARME J., BERTHAUX, COLAS, BELCOUR, LEMARCHAL
Macroglobulinémie de Waldenström avec syndrome neurologique.
Bull Soc Med Hop Paris 1958, 74, 22-23, p. 498-502

278 - VIGNON G., MEGARD M., VAUZELLE J.L., GOUTELLE A., CHATIN B.
Syndrome du canal carpien et myélome multiple. A propos d'un cas opéré.
Rev Lyon Med 1966, 15, 12, p. 565-571

279 - VITAL Cl. , LE PENNEC J.J., DUVERT M.
Pathologie des neuropathies périphériques de la maladie de Waldenström.
J Med Bordeaux 1967, 144, 9, p. 1273-1281

280 - WAGNER E.K., ROIZMAN B.
Effect of the vinca alkaloïds on RNA synthesis in human cells in vitro.
Science 1968, 162, 3853, p. 569-570

281 - WALTON J.N., TOMLINSON B.E., PEARCE G.W.
Subacute "poliomyelitis" and Hodgkin's disease.
J Neurol Sci 1968, 6, 3, p. 435-445

282 - WALTON J.N.
Disorders of voluntary muscle.
J and A CHURCHILL L T D
2ème edition London 1969 - 941 p.

283 - WANEBO H.J., SCHLESSINGER I., TASHIMA C.K.
Severe hypoglycemia associated with terminal lymphomas. Report of five cases.
Cancer 1966, 19, 10, p. 1451-1458

284 - WAROT P., GOUDEMAND M., HABAY D.
Troubles neurologiques provoqués par les alcaloïdes de Vinca rosea.
Rev Neurol Paris 1965, 113, 4, p. 464-467

285 - WARTER J., MANTZ J.M., GILLET B.
Amylose et myélome.
in : La maladie amyloïde. Rapport au 35 ème Congrès français de Médecine Paris 1965 MASSON et Cie p. 279-296

286 - WEBER M.B.
The neurological complications of consumption coagulopathies.
Neurology (Minneap) 1968, 18, 2, 185-188

287 - WEIL A.
Spinal cord changes in lymphogranulomatosis.
Archives of Neurology and Psychiatry 1931, 26, 5, p. 1009-1026

288 - WEINER L.P., ANDERSON P.N., ALLEN J.C.
Cerebral plasmocytoma with myeloma protein in the cerebrospinal fluid.
Neurology (Minneap) 1966, 16, p. 615-618

289 - WEISS A.H., SMITH E., CHRISTOFF N., KOCHWA S.
Cerebrospinal fluid paraproteins in multiple myeloma.
J Lab Clin Med 1965, 66, 2, p. 280-293

290 - WHISNANT J.P., SIEKERT R.G., SAYRE G.P.
Neurologic manifestations of the lymphomas.
Med Clin N Amer 1956, 40, 4, p. 1151-1161

291 - WILLIAMS H.M., DIAMOND H.D., CRAVER L.F., PARSONS H.
Neurological complications of lymphomas and leukemias.
Charles c Thomas 1959 Springfield - Illinois U.S.A.

292 - WILLIAMS R.A., BILLINGS J.J., DE GRUCHY G.C.
Acute myelitis complicating lymphosarcoma.
Med J Aust 1962, 49, 1, n°4, p. 128-133

293 - WISNIEWSKI H., SHELANSKI M.L., TERRY R.D.
Effects of mitotic spindle inhibitors on neurotubules and neurofilaments in anterior horn cells.
J Cell Biol 1968, 38, p. 224-229

294 - WOODHOUSE M.A., DAYAN A.D., BURSTON J., CALDWELL I., HUME ADAMS J., MELCHER D., URICH H.
Progressive multifocal leukoencephalopathy : electron microscope study of four cases.
Brain 1967, 90, 4, p. 863-870

295 - WOOLF A.L.
Myeloma and neuropathy
Brit Med J 1965- 2-p. 421

296 - WOOLSEY R.M., NELSON J.S.
the non-metastatic neurologic complications of malignant neoplasms.
Southern Med J 1966, 59, 10, p. 1179-1183

297 - WUHRMANN F.
UBEr das coma paraproteinaemicum bei Myelomen und Makroglobulinämien.
Schweiz Med Wschr 1956, 86, 21, p. 623-625

298 - X.....
Neurological complications of Hodgkin's disease.
Brit Med J 1965, 1, p. 943-944

299 - ZIMMERMAN L.E., RAPPAPORT H.
Occurence of cryptococcosis in patients with malignant disease of reticuloendothelial system.
Am J Clin Path 1954, 24 p. 1050-1072

300 - ZU RHEIN G.M., CHOU S.
Particles resembling papova viruses in human cerebral demyelinating disease.
Science 1965, 148, p. 1477-1479

TABLE DES MATIERES

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Introduction..... p. 1

I - Complications neurologiques des leucoses aiguës p. 2
Tableaux..... p. 3
1) Observations..... p. 17
2) Discussion
- Les infiltrats leucosiques..... p. 48
. Anatomie pathologique..... p. 48
. Physiopathologie..... p. 51
. Clinique..... p. 53
. Atteinte S.N.C. ..... p. 54
. Atteinte des nerfs périphériques p. 59
. Ponction lombaire..... p. 62
- Les hémorragies..... p. 66
- Les infections neuro-méningées..... p. 69
- Complications thérapeutiques..... p. 70
- Traitement..... p. 71

II - Complications neurologiques des leucoses chroniques..... p. 74
Tableau..... p. 75
1) Observations..... p. 76
2) Discussion
. Leucose myéloïde chronique..... p. 85
. Leucose lymphoïde chronique..... p. 87

III - Complications neurologiques de la maladie de Hodgkin..... p. 89
Tableau..... p. 90
1) Observations..... p. 93
2) Discussion
. Complications médullaires..... p.113
. Formes encéphaliques et méningées..... p.119
. Complications nerveuses périphériques. p.125
. Infections neuro-méningées..... p.129

IV - Complications neurologiques des autres lymphoréticulopathies malignes..... p.132
Tableau..... p.133
1) Observations..... p.135
2) Discussion..... p.146

V - Complications neurologiques des dysglobulinémies malignes..... p.150
Tableau..... p.151
1) Observations..... p.152
2) Discussion
I - Complications neurologiques de la maladie de Kahler..... p.158
II - Complications neurologiques de la maladie de Waldenström..... p.170

VI - Les complications neurologiques de la Vincristine..... p.181
- Tableaux..... p.182
- Observations
. Etude analytique..... p.186
. Etude d'ensemble..... p.193
- Données de la littérature..... p.197

Conclusion..... p.202